

**Wirksamkeit und Verträglichkeit von Posaconazol  
in der Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzerkrankungen  
in der pädiatrischen Onkologie und hämatopoetischen  
Stammzelltransplantation**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von  
Monika Brigitte Viefeld, geb. Saule  
geboren am 31.01.1980  
in Augsburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Bernd Gruhn
2. PD Dr. med. Sebastian Scholl
3. PD Dr. med. Ingo Müller

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.09.2014

Für Carsten, Martin, Emma und Anton

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AP	alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BAL	broncho-alveoläre Lavage
CLL	chronische lymphoblastische Leukämie
Cmax	maximale Serumkonzentration
CMML	chronisch myelomonozytäre Leukämie
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
CMV	Zytomegalievirus
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizient
CYP	Cytochrom P
d	days, Tage
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatement of Cancer
FUO	Fever of unknown origin, Fieber unklarer Genese
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GvHD	Graft-versus-Host-Disease, Empfänger-gegen-Wirt-Krankheit
Gy	Gray
HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hochrisiko
Ig	Immunglobulin
IQR	Interquartilabstand
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel

LP	Liquorpunktion
max.	maximal
MDS	myelodysplastisches Syndrom
Mg	Magnesium
min.	minimal
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n. s.	nicht signifikant
NB	Normalbereich
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
POK	Serumkonzentration von Posaconazol
PPI	Protonenpumpenhemmer
Rez	Rezidiv
SAA	schwere aplastische Anämie
sept.	septisch
spp.	species, Art
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
ZNS	zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1	Invasive Pilzerkrankung	3
2.1.1	Mykologische Grundlagen	3
2.1.2	Erregerspektrum in der medizinischen Mykologie	4
2.1.2.1	Candidose	5
2.1.2.2	Aspergillose	6
2.1.3	Diagnostische Methoden	7
2.1.3.1	Labortechnische Methoden	8
2.1.3.2	Radiologische Methoden	8
2.1.4	Einteilung nach den EORTC-Kriterien	9
2.1.5	Hämatologische Patienten	12
2.1.5.1	Risikofaktoren	12
2.1.5.2	Fieber in Neutropenie	13
2.1.6	Antimykotische Behandlungsstrategien	14
2.2	Antimykotische Medikamente	14
2.2.1	Überblick über die verschiedenen Antimykotika	14
2.2.2	Posaconazol	15
2.2.2.1	Wirkmechanismus und Pharmakokinetik	15
2.2.2.2	Nebenwirkungen	18
2.2.2.3	Dosierung und Art der Anwendung	18
2.2.2.4	Messung der Serumspiegel	19
2.2.2.5	Anwendungsgebiete	19
2.2.2.6	Wechselwirkung mit anderen Medikamenten	21
<b>3</b>	<b>Zielstellung der Arbeit</b>	<b>23</b>

<b>4</b>	<b>Patienten, Materialien und Methoden</b>	<b>24</b>
4.1	Patienten	24
4.1.1	Patienten mit Posaconazol als Prophylaxe	24
4.1.2	Patienten mit Posaconazol als Therapie	27
4.2	Datenerhebung	28
4.3	Datenverarbeitung	29
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>30</b>
5.1	Dauer der Gabe	30
5.1.1	Prophylaxegruppe	30
5.1.2	Therapiegruppe	30
5.1.3	Vergleich der beiden Gruppen	31
5.2	Dosierung	32
5.2.1	Prophylaxegruppe	32
5.2.2	Therapiegruppe	32
5.2.3	Vergleich beider Gruppen	33
5.3	Posaconazolserumspiegel	33
5.3.1	Prophylaxegruppe	33
5.3.2	Therapiegruppe	38
5.4	Verträglichkeit und Sicherheit von Posaconazol während der Prophylaxe	39
5.4.1	Unerwünschte Nebenwirkungen	39
5.4.2	Sicherheit von Posaconazol	41
5.4.3	Laborparameter	42
5.4.3.1	ALAT	42
5.4.3.2	Kreatinin	43
5.4.3.3	Gesamtbilirubin	45
5.4.3.4	Albumin	46
5.5	Einfluss von Protonenpumpenhemmern auf den Posaconazolserumspiegel	49
5.6	Erfolgreiche Therapie invasiver Pilzerkrankungen mit Posaconazol	50
5.6.1	Fallbericht 1	50
5.6.2	Fallbericht 2	52
5.6.3	Fallbericht 3	55

5.6.4	Fallbericht 4	58
5.6.5	Fallbericht 5	60
5.6.6	Fallbericht 6	63
5.6.7	Fallbericht 7	64
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
6.1	Inhaltliche Diskussion	68
6.1.1	Dosierung von Posaconazol	68
6.1.2	Dauer der Posaconazolgabe	69
6.1.3	Serumspiegel von Posaconazol	71
6.1.4	Verträglichkeit von Posaconazol	77
6.1.5	Sicherheit von Posaconazol in der Prophylaxe	80
6.1.6	Effektivität von Posaconazol in der Therapie	82
6.2	Methodische Diskussion	83
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>95</b>
9.1	Tabellenverzeichnis	95
9.2	Abbildungsverzeichnis	95
9.3	Ehrenwörtliche Erklärung	98
9.4	Tabellarischer Lebenslauf	99
9.5	Danksagung	100



## 1 Zusammenfassung

In den letzten zwei Jahrzehnten war eine zunehmende Bedeutung invasiver Pilzkrankungen bei immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Betroffen sind vor allem Patienten mit einer hämatologisch-onkologischen oder immunologischen Grunderkrankung, die im Rahmen ihrer Therapie oder Erkrankung langen Neutropeniephasen ausgesetzt sind. Aufgrund der hohen Morbidität und Letalität ist es wichtig, die medikamentöse Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzkrankungen weiter voran zu treiben. Posaconazol ist für Erwachsene ein vielversprechendes Medikament, dessen Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt ist. Für pädiatrische Patienten gibt es hingegen bisher nur wenige veröffentlichte Daten.

In dieser Dissertation wurde deshalb die Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Posaconazol bei Kindern und Jugendlichen genauer untersucht. Dafür wurden 54 Kinder und Jugendliche (medianes Alter neun Jahre), die zwischen 11/2007 und 12/2012 Posaconazol als Prophylaxe und sieben Patienten (medianes Alter fünf Jahre), die Posaconazol als Therapie bei invasiver Pilzkrankung erhalten hatten, retrospektiv untersucht. Die Prophylaxe erfolgte in 72 getrennt zu betrachtenden Zeiträumen.

Die Dosierung wurde, in Anlehnung an die bei Erwachsenen, für jeden Patient individuell bestimmt und lag in der Prophylaxe bei median 12,5 mg/kg Körpergewicht (KG) (5,6 – 20 mg/kg KG), in der Therapie bei 13,8 mg/kg KG (9,6 – 30 mg/kg KG). Die Dauer war bei prophylaktischer Gabe median 81 Tage (d) (3 – 672 d), bei therapeutischer median 123 Tage (53 – 300 d). Es traten trotz der unterschiedlichen Dauer und Dosierung keine klinischen Nebenwirkungen auf. Nur in zwei Fällen (2,8%) musste die Posaconazolprophylaxe aufgrund eines starken Transaminasen- bzw. Pankreasenzymanstiegs pausiert bzw. abgesetzt werden.

In einem Therapiezeitraum wurde eine Dosisreduktion aufgrund erhöhter Transaminasen und Nierenretentionswerte notwendig.

Interessanterweise stiegen die Werte von ALAT (Alanin-Aminotransferase), Kreatinin, Gesamtbilirubin und Albumin nach Beginn der Posaconazolprophylaxe signifikant an bzw. fielen signifikant ab. Am Prophylaxeende waren diese Veränderungen wieder egalisiert. Bei Albumin und Gesamtbilirubin hatte sich der Endwert im Vergleich zum Anfangswert sogar signifikant verbessert.

Um zu kontrollieren, ob sich die Posaconazolkonzentration im Serum im Zielbereich (>500 ng/ml) befand, erfolgten in 58 Prophylaxe- und sechs Therapiezeiträumen regelmäßig Spiegelkontrollen. Es konnte keine Abhängigkeit zwischen der Höhe der Serumkonzentrationen und dem Alter, Geschlecht oder der Komedikation mit Protonenpumpenhemmern festgestellt werden. Auffällig war jedoch, dass die intraindividuelle Variabilität der Posaconazolspiegel deutlich kleiner als die interindividuelle Variabilität war. War der erste Posaconazolspiegel einer Episode <250 ng/ml, lagen nur 41,7% der Folgebestimmungen innerhalb des Zielbereiches von >500 ng/ml. Damit lässt sich auf einen prädiktiven Wert der ersten Posaconazolkonzentration nach Beginn einer Behandlung schließen.

Während der Prophylaxe mit Posaconazol kam es in zwei Zeiträumen (2,8%) zu Durchbruchinfektionen. Ein Todesfall (1,4%) trat während der 72 Prophylaxezeiträume auf, welcher auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen war. Interessanterweise war vor beiden Durchbruchinfektionen ein sehr niedriger (<250 ng/ml) Serumspiegel gemessen worden. Es zeigte sich kein signifikant höheres Risiko für eine Durchbruchinfektion, wenn ein Posaconazolspiegel während der Prophylaxe unter 250 ng/ml lag, aber ein deutlicher Trend.

In der Therapiegruppe zeigte sich ein Ansprechen auf die antimykotischen Therapie von 100%. Ebenso lag das Gesamtüberleben bei Therapieende bei 100%. Posaconazol wurde in drei Fällen (42,9%) als Kombination mit liposomalem Amphotericin B, in zwei Fällen (28,55%) mit Caspofungin und in zwei Fällen (28,55%) als Monotherapie verabreicht. Nach Absetzen von Amphotericin B erwies sich die Monotherapie mit Posaconazol der Kombinationstherapie ebenbürtig.

Posaconazol stellte sich in dieser Arbeit als gut wirksames, gut verträgliches und sicheres Medikament in der Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzkrankungen bei Kindern und Jugendlichen heraus. Im klinischen Alltag sollte besonders auf Posaconazolkonzentrationen im Zielbereich geachtet werden, um das Risiko einer Durchbruchinfektion zu minimieren.

Weiterführende Studien mit größerer Fallzahl pädiatrischer Patienten sollten folgen, um die hier erzielten Ergebnisse weiter zu untermauern und allgemein gültige Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche zu etablieren.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Invasive Pilzerkrankung**

Eine invasive Pilzerkrankung ist eine Infektion innerer Organe oder ganzer Organsysteme mit pathogenen Pilzen. Die Übertragung erfolgt meist über die Luft (aerogen durch Pilzsporen von Schimmelpilzen) oder über Verletzungen der Haut oder Schleimhaut (meist Hefepilze).

Invasive Pilzerkrankungen gewinnen in den letzten zwei Jahrzehnten als opportunistische Infektionen, insbesondere bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, welche durch immunsuppressive Therapien geschwächt sind, zunehmend an Bedeutung. Dies ist unter anderem auf neue Behandlungsstrategien onkologischer Erkrankungen zurückzuführen. Diese steigern die Rate an partiellen und kompletten Remissionen der Grunderkrankung, zum Preis einer erhöhten Toxizität mit lang anhaltenden Neutropeniephasen und daraus resultierender Immunschwäche. Hierbei sind insbesondere die Chemotherapien maligner hämatologischer Erkrankungen und die steigende Anzahl an hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) (Einsele und Hebart 2002), deren Indikationsstellungen sich stetig ausweiten (Pannuti et al. 1992; Denning 1998), zu nennen.

In Bezug auf die Grunderkrankung stellt das für den Patienten einen Vorteil dar, bedeutet aber ein zunehmendes Risiko, eine invasive Pilzerkrankung zu bekommen. Im Vergleich zu bakteriellen Infektionen ist das Auftreten einer invasiven Pilzerkrankung zwar deutlich seltener, allerdings ist die erkrankungsassoziierte Morbidität und Letalität deutlich höher (M. Ruhnke 2007). In Deutschland sind 7 – 15% aller nosokomialen Infektionen auf Pilze zurückzuführen (Füssle 2012).

#### **2.1.1 Mykologische Grundlagen**

Pilze sind eukaryonte Lebewesen, deren Zellaufbau sich wesentlich von dem der Pflanzen-, Tier- und Menschenzelle unterscheidet. Der Hauptlipidkörper der Biomembran einer Pilzzelle besteht aus Ergosterin, der von Pflanzen-, Tier- und Menschenzelle aus Cholesterin. Das Ergosterin wird mittels der Lanosteroldemethylase hergestellt, die für diesen Prozess ein Schlüsselenzym ist. Zusätzlich hat die Pilzzelle noch eine Zellwand (Margulis et al. 2000), die vor allem aus  $\beta$ -1,3- und  $\beta$ -1,6-verknüpften Glukanen, Mannanen und Chitin sowie aus

Proteinen und Lipiden besteht (Chaffin et al. 1998; Lipke und Ovalle 1998; Smits et al. 1999).

Das  $\beta$ -1,3-Glukan der Zellwand, das Ergosterin der Zellmembran und die Lanosteroldemethylase stellen die zentralen Zielstrukturen der heutigen antimykotischen Therapie dar.

### 2.1.2 Erregerspektrum bei invasiven Pilzerkrankungen

In der medizinischen Mikrobiologie erfolgt die mykologische Klassifizierung im Allgemeinen wie in Tabelle 1 beschrieben (Groß 2009) nach der Art der Pilze (DHSB-System).

**Tabelle 1:** Mykologische Klassifizierung

Pilzgruppe	wichtigste Gattungen
Dermatophyten	Epidermophyten, Trichophyton, Microsporon
Hefepilze	Candida, Cryptococcus, Trichosporon
Schimmelpilze	Aspergillus, Penicillium, Schwärzepilze
Biphasische Pilze	Histoplasma, Coccidioides
Andere Pilze	Zygomyzeten, Pneumocystis

Die häufigsten Erreger von invasiven Mykosen sind Hefepilze (v.a. Candida) und Schimmelpilze (v.a. Aspergillus), die die Krankheiten Candidose und Aspergillose hervorrufen. Die Candidosen stellen mit mehr als 90% dabei den größten Anteil dar (Füssle 2012).

Bei den Hefepilzen werden mehr als 50% der Infektionen durch Candida albicans hervorgerufen. Alle weiteren Candidosen entstehen durch sogenannte non-albicans-Hefen wie z. B. Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida glabrata und Candida krusei.

Bei der Aspergillose stellt mit mehr als 90% der Erreger Aspergillus fumigatus mit Abstand den häufigsten Erreger dar. Andere Aspergillusarten sind z.B. Aspergillus terreus, Aspergillus niger und Aspergillus flavus (Ruhnke 2007).

Nach HSZT treten in der Neutropeniephase bis zum Engraftment, dem Anwachsen der transplantierten Stammzellen, vor allem Infektionen mit Candida auf. Danach erhöht sich bis zur Bildung einer funktionellen Immunität, vor allem auch bei akuter Graft-versus-Host Disease (GvHD; englisch, Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung),

die Gefahr für eine Aspergillose (Einsele und Hebart 2002). Hier wird von einer späten Infektion nach HSZT gesprochen. Während durch die Prophylaxe mit Fluconazol die Anzahl der Candidosen vor allem nach allogener HSZT zurückgegangen ist, steigt die Infektionshäufigkeit mit Aspergillus nach allogener HSZT (Einsele and Hebart 2002) an.

### **2.1.2.1 Invasive Candida-Infektionen (Candidose)**

Pilze der Candida-Spezies sind die häufigsten Erreger invasiver Pilzkrankungen beim Menschen und rufen mehr als 90% der invasiven Mykosen hervor (Füssle 2012). Die physiologische Candida-Besiedelung in Oropharynx und Gastrointestinaltrakt sind dabei oft die Infektionsquelle. Aber auch intravasale Katheter und Portsysteme stellen eine wichtige Eintrittspforte dar.

Eine invasive Candidose bedeutet, dass Candida-Pilze aus normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten (Blut, Punktat, Liquor) oder Gewebeproben isoliert werden können. Dabei werden drei Formen der invasiven Candida-Infektion unterschieden:

- die Candidämie:  
Sie wird nochmals in katheter- und nicht katheter-assoziiert unterteilt. Ihr vorrangiges Symptom ist persistierendes Fieber in Neutropenie. Sie macht den größten Teil der Candida-Infektionen aus.
- die akut disseminierte Candidose:  
Klinisch tritt sie durch Fungämie, septische Absiedelungen in multiplen Organen in bildgebenden Verfahren und hämodynamische Instabilität in Erscheinung.
- die chronisch disseminierte Candidose:  
Die hepatolienale Candidose tritt als Spätform nach Fungämie auf und findet sich fast ausschließlich bei akuten Leukämien mit längerer Aplasie. Klinisch ist sie durch persistierendes Fieber in Neutropenie, häufig mit abdominellen Schmerzen, Anstieg von C-reaktivem Protein und alkalischer Phosphatase (AP) und multiplen Herden in Leber und Milz in bildgebenden Verfahren gekennzeichnet.

Für den Patient ist die Ausbreitung der Candida-Infektion in innere Organe von großer prognostischer Bedeutung. Bei Patienten nach HSZT liegt die Letalität bei Candidämie bei 40% und steigt bei Befall innerer Organe auf mehr als 90% an. Bei

40% der disseminierten Erkrankungen war keine Fungämie im Vorfeld nachweisbar (Ruhnke 2008).

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Candidose nach HSZT zählen höheres Alter, akute GvHD, „donor mismatch“ (Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger), Cytomegalievirus (CMV) -Infektion, vorangegangene Bakteriämie, Kolonisierung mit *Candida* Spezies (spp.) und bei Kindern hohe *Candida*-IgM-Antikörpertiter vor HSZT (Ruhnke 2008). Hauptrisikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen für eine invasive Candidose sind eine prolongierte Neutropeniephase und Steroidtherapie in pharmakologischen Dosen (Ruhnke 2007).

In einer großen Studie zur Epidemiologie der *Candida*-Infektion, die von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) durchgeführt wurde, konnten eindeutige Unterschiede beim Erregerspektrum zwischen Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien aufgezeigt werden. So war bei allen Patientengruppen *Candida albicans* der häufigste Erreger; bei Patienten mit solidem Tumor in 70% der Fälle, bei den Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in 36% der Fälle. Die restlichen Infektionen wurden durch non-*albicans*-Keime, dabei auch die problematischeren Keime wie *C. glabrata*, *C. tropicalis* und *C. krusei*, hervorgerufen (Viscoli et al. 1999). Die Diagnostik der invasiven Candidose erfolgt mittels klinischer Symptome, Laborwerten, mikrobiologischem Erregernachweis, serologischem Antigennachweis und bildgebenden Verfahren. Bei nicht steril gewonnenem Material muss immer auch eine natürliche Kolonisation in Betracht gezogen werden.

#### **2.1.2.2 Invasive *Aspergillus*-Infektionen**

Die Sporen und Konidien von Schimmelpilzen kommen in der Umwelt ubiquitär vor. Vor allem in der Luft und im Erdreich sind sie in großer Zahl vorhanden. Da jeder Mensch täglich *Aspergillus*-Sporen über den Respirationstrakt einatmet, kann es dort zu einer Besiedelung ohne Krankheitswert kommen. Bei nicht immunsupprimierten Menschen treten *Aspergillus*-Infektionen (*Aspergillosen*) nur selten lokal als Otitis externa, *Aspergillom* (Pilzknoten) bei vorgeschädigter Lunge oder als allergisch-bronchopulmonale *Aspergillose* auf (Füssle 2008). Deshalb beschränken sich invasive *Aspergillosen* meist auf neutropenische, hämatologische und chronisch immunsupprimierte Patienten. Der wichtigste Risikofaktor für eine *Aspergillose* ist

eine Granulozytopenie oder eine Granulozytendysfunktion. Ebenso ist ein funktionierendes T-Lymphozytensystem für die Abwehr einer invasiven Aspergillose von großer Bedeutung (Braedel et al. 2004). In über 80% der Fälle manifestiert sie sich als invasive pulmonale Aspergillose. Die Nasennebenhöhlen und das ZNS können ebenfalls betroffen sein. Die Letalität liegt bei bis zu 100%, vor allem bei ZNS-Beteiligung (Ruhnke 2008). Die Kolonisation des Respirationstraktes mit *Aspergillus* bestimmt bei Hochrisikopatienten, wie z.B. Empfängern einer HSZT oder Patienten mit akuter Leukämie, das Risiko eine invasive Aspergillose zu entwickeln (>90% bei erwarteten langen Neutropeniephasen) (Ruhnke 2008). Aber auch Patienten mit hochdosierter Steroidtherapie, chronischer Granulomatose, Immundefekten, GvHD oder nach Organtransplantation haben ein stark erhöhtes Risiko (Kontoyannis 2002).

Klinisch äußert sich eine invasive Aspergillose mit unspezifischen Symptomen wie Pleuraschmerz, Husten, Luftnot, Rasselgeräuschen beim Auskultieren wie bei Bronchopneumonie und selten mit Hämoptysen (Gerson 1985). Fieber unklarer Genese ohne Ansprechen auf Breitband-Antibiotika kann Hinweis auf eine invasive Aspergillose sein (Kontoyannis 2002).

Die Diagnosesicherung erfolgt über bildgebende Verfahren, Antigen-Test im Serum, mikrobiologische Untersuchungen (z. B. der broncho-alveolären Spülflüssigkeit) oder histologische Untersuchungen biotierter Gewebe. Die Diagnosesicherung ist sehr schwierig und meist erst im fortgeschrittenen Stadium möglich, so dass bei Hochrisikopatienten eine Therapie schon bei Verdacht auf eine invasive Aspergillose begonnen werden muss.

### **2.1.3 Diagnostische Methoden**

Bei Verdacht auf eine invasive Pilzerkrankung ist eine schnelle Diagnosesicherung aufgrund der hohen Letalität unabdingbar. Diese ist im klinischen Alltag nicht einfach. Gesichert ist die Diagnose einer invasiven Pilzerkrankung nur, wenn in einer mittels Nadelaspiration oder Biopsie steril gewonnenen Probe Hyphen oder Zellen des Erregers nachgewiesen werden können. Dies erfolgt mittels mikrobiologischer, histo- oder zytopathologischer Verfahren. In der Klinik bedeutet dies jedoch für den Patienten einen invasiven Eingriff. Deshalb stützt sich der Verdacht einer invasiven Pilzerkrankung meist auf radiologische, labordiagnostische und klinische Befunde.

### **2.1.3.1 Labordiagnostische Nachweise**

Es gibt vier Verfahren mittels Labordiagnostik eine invasive Pilzerkrankung zu verifizieren:

1. Erregernachweis in normal sterilen Körperflüssigkeiten oder Geweben durch eine mykologische Kultur
2. Histologischer Nachweis des Erregers im Gewebe
3. Indirekter Nachweis des Erregers mit serologischen Methoden: Antikörper- und Antigentest, Nachweis von Pilzbestandteilen bzw. Stoffwechselprodukten
4. Molekulargenetischer Nachweis von Pilz-DNA in Körperflüssigkeiten oder Gewebe

### **2.1.3.2 Radiologische Nachweise**

Die Diagnostik invasiver Pilzerkrankungen gestaltet sich schwierig. Bei Verdacht darauf sollten radiologische Untersuchungen nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung folgen. Der Vorteil radiologischer Untersuchungsverfahren ist die schnelle Auswertbarkeit bei geringer Belastung des Patienten.

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme ist in der Frühphase einer invasiven Pilzerkrankung meist unauffällig und verliert damit an diagnostischer Bedeutung. In der Computertomographie (CT) finden sich zu diesem Zeitpunkt bereits Hinweise auf Infiltrate. Als Zeichen einer Pilzpneumonie werden nach Empfehlungen der EORTC und Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) unscharf begrenzte Rundherde mit milchglasartiger Dichteanhebung (sog. halo-signs) gewertet (Ruhnke 2007). Bei Infektionen mit *Aspergillus* spp. tritt häufig eine Kavernenbildung auf. In den Kavernen entwickelt sich ein Pilzbefall (Mycetom), welcher in der CT als sichelförmiger Randsaum aus Luft sichtbar wird. Sowohl dieses Luftsichelzeichen (air-crescent-sign) als auch Einschmelzungen innerhalb konsolidierten Lungenabschnitten sind weitere pilztypische Zeichen in der radiologischen Diagnostik (Ruhnke 2007).

Bei Verdacht auf eine abdominelle Mitbeteiligung im Rahmen einer Candidose gilt der Nachweis von peripheren schießscheibenartigen Abszessen (bull's eyes) in Leber oder Milz als beweisend (Ruhnke 2007).

Geht man von einem intrazerebralen Befall einer invasiven Pilzerkrankung aus, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) das Mittel der Wahl. Dort präsentiert sich



diese als Abszess mit Kontrastmittel (KM)-Aufnahme und meist verstärktem Randsaum.

### 2.1.4 Einteilung nach den EORTC-Kriterien

Die EORTC und das National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Mycoses Study Group haben sich in gemeinschaftlicher Arbeit auf eine Einteilung der invasiven Pilzerkrankung in drei Schweregrade verständigt (S. Ascioglu et al. 2002). Dabei flossen die verwendeten Daten aus vorangegangenen Veröffentlichungen ein. Ebenso wurde die Objektivität der zu erhebenden Daten und deren Erhebbarkeit in der klinischen Praxis berücksichtigt. Die Einteilung beruht auf der Sicherheit, mit der von einer invasiven Pilzerkrankung ausgegangen werden kann. Sie wird angewendet bei Patienten nach erfolgter HSZT oder Patienten mit Immunsupprimierung aufgrund einer Krebserkrankung. Die Einteilung ist jedoch zur Vereinheitlichung von Studien gedacht und sollte nicht für klinische Entscheidungen dienen.

Die invasive Pilzerkrankung wird demnach unterteilt in „possible“ (möglich), „probable“ (wahrscheinlich) und „proven“ (gesichert). Die Grundlage der definierten Schweregrade bilden drei Faktoren: Faktoren beim Wirt, klinische Erscheinungen und mykologische Ergebnisse.

Folgende Aufzählung soll die einzelnen Aspekte der oben genannten drei Faktoren verdeutlichen.

#### **Wirtsfaktoren:**

- Neutropenie ( $<500$  Neutrophile/ $\text{mm}^3$ ) länger als zehn Tage
- Persistierendes Fieber länger als 96 Stunden ohne Ansprechen auf Therapie mit Breitspektrumantibiotika bei Hochrisikopatienten
- Körpertemperatur  $>38^\circ\text{C}$  oder  $<36^\circ\text{C}$  und **eines** der folgenden prädisponierenden Faktoren:
  1. Neutropenie  $>10$  Tage in den vorangegangenen 60 Tagen
  2. in den letzten 30 Tagen verabreichte oder aktuelle Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten
  3. in einer der letzten Neutropeniephasen invasive Pilzerkrankung der Schweregrade „proven“ oder „probable“ oder
  4. das Vorhandensein des symptomatischen acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

- Zeichen oder Symptome einer akuten GvHD ab Grad 2 oder einer schweren chronischen GvHD
- Kortikosteroidtherapie länger als drei Wochen in den letzten 60 Tagen

**Mikrobiologische Faktoren:**

- Positive Kultur von Schimmelpilzen aus Sputum oder der Spülflüssigkeit der broncho-alveolärer Lavage (BAL)
- Positive Kultur oder mikroskopische Verifizierung von Schimmelpilzen aus aspirierter Flüssigkeit aus einer Nasennebenhöhle
- Positive Kultur oder mikroskopische Verifizierung von Schimmelpilzen oder Kryptokokken aus Sputum oder BAL
- Aspergillus-Antigen in Spülflüssigkeit nach BAL, Liquor oder mehr als 2 Blutproben
- Kryptokokken-Antigen in einer Blutprobe
- Zytologischer oder mikroskopischer Befund von Pilzelementen in einer sterilen Körperflüssigkeit wie z. B. Liquor
- Zwei positive Urinkulturen auf Hefepilze (ohne liegenden Harnblasenkatheter)
- Urinzylinder mit Candida (ohne liegenden Harnblasenkatheter)
- Positive Blutkultur auf Pilze der Candida-Gruppe

**Klinische Aspekte:**

- **Infektion des unteren Respirationstraktes:**
  - **Hauptkriterien:** eines der folgenden Zeichen neu aufgetreten im CT-Bild: halo sign, air-crescent sign oder Höhle mit beginnender Konsolidierung
  - **Nebenkriterien:** Symptome einer Infektion des unteren Respirationstraktes wie Husten, Brustschmerzen, Hämoptysen und Dyspnoe, klinisch Pleurareiben, neue Infiltrate in der Bildgebung, die nicht den Hauptkriterien entsprechen, Pleuraerguss
- **Infektion des Sinunasalraumes:**
  - **Hauptkriterien:** radiologische Sicherung einer invasiven Infektion der Nasennebenhöhlen (Erosion der Nasennebenhöhlenwand oder Ausbreitung in Nachbarstrukturen, massive Schädelbasisdestruktion)
  - **Nebenkriterien:** Symptome einer Infektion des oberen Respirationstraktes wie z.B. verstopfte Nase, Ulzera der Nasenschleimhaut, verkrustete Nasenschleimhaut oder Nasenbluten, periorbitale Schwellung, Schmerzen im

Bereich der Maxilla, schwarze nekrotische Läsionen oder Perforation des harten Gaumens

- **Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS):**
  - **Hauptkriterien:** radiologische Sicherung einer ZNS-Infektion (Mastoiditis oder andere parameningeale Lokalisation, extradurales Empyem, intraparenchymatöse Läsion im Gehirn oder Rückenmark)
  - **Nebenkriterien:** Fokale neurologische Symptome einschließlich fokalen Anfällen, Hemiparese und andere Hirnnervenlähmungen, meningeale Reizung, Veränderung des Liquor cerebrospinalis in Zusammensetzung und Zellzahl (vorausgesetzt der Liquor ist in Kultur und Mikroskopie auf andere Keime negativ und enthält keine malignen Zellen)
- **Disseminierte Pilzinfektion:** papulöse oder noduläre Hautläsionen ohne andere Erklärung, intraoculärer Befund einer hämatogenen Pilzchorioretinitis oder -endophthalmitis
- **Chronisch disseminierte Candidose:** kleine periphere zielscheibenförmige Abszesse (bull's eyes) an Leber und/oder Milz zu sehen in CT, MRT oder Ultraschall sowie erhöhte AP im Serum

Welche Kriterien für die Einordnung in den jeweiligen Schweregrad vorliegen müssen, werden in Tabelle 2 aufgeführt:

**Tabelle 2:** Kriterien für die Einordnung einer invasiven Pilzerkrankung in verschiedene Schweregrade

„proven“	„probable“	„possible“
Histo- oder zytologische oder mikroskopische Sicherung von Pilzzellen, Hyphen oder Pseudohyphen <b>oder</b>	1 Wirtsfaktor +	1 Wirtsfaktor +
Positive Kultur aus einer steril gewonnenen Gewebeprobe <b>oder</b>	1 mikrobiologisches Kriterium +	1 mikrobiologisches Kriterium <b>oder</b>
positive Blutkulturen bei Fungämie	1 Haupt- oder 2 Nebenkriterien der klinischen Aspekte	1 Haupt- oder 2 Nebenkriterien der klinischen Aspekte

## **2.1.5 Hämatologisch-onkologische Patienten**

### **2.1.5.1 Risikofaktoren für eine invasive Pilzerkrankung**

Weltweit wird bei Patienten mit hämatologischen, hämatologisch-onkologischen und onkologischen Erkrankungen eine Zunahme von invasiven Pilzerkrankungen (Mykose) beobachtet. Die Gefahr einer Infektion steigt mit der Dauer der Neutropenie an, weshalb Patienten nach allogener HSZT einem deutlich erhöhten Risiko ausgesetzt sind (Walsh et al. 1994). Ebenso spielen hämato-onkologische Erkrankungen wie die akute lymphoblastische und die akute myeloische Leukämie, sowie hämatologische Erkrankungen wie das myelodysplastische Syndrom (MDS) und die schwere aplastische Anämie (SAA) eine große Rolle. Auch Patienten nach autologer HSZT und mit intensiver Chemotherapie bei soliden Tumoren gehören zu den Risikopatienten für eine invasive Pilzerkrankung.

Wie bereits erwähnt, hängt das Risiko jedes einzelnen Patienten eine invasive Mykose zu bekommen eng mit der Schwere und Dauer der Granulozytopenie, die im Rahmen der Therapie oder der Grunderkrankung auftritt, zusammen. Dabei gibt es zwei Faktoren, die die Entstehung einer invasiven Pilzerkrankung unterstützen (Ruhnke 2007).

1. Das Immunsystem ist durch die Granulozytopenie, die entweder erkrankungsbedingt (z.B. bei MDS oder SAA) oder Chemotherapie-assoziiert ist, nicht funktionsfähig.
2. Die zelluläre Immunantwort durch die T-Lymphozyten ist durch die Grunderkrankung (z.B. bei chronischer lymphatischer Leukämie, CLL) oder medikamentös durch Immunsuppressiva herabgesetzt.

Zusätzlich gibt es noch weitere Faktoren, die die Entstehung von invasiven Mykosen erleichtern (Füssle 2012):

- Intravasale Katheter
- Haut- und Schleimhautdefekte
- Ausgedehnte Therapie mit Breitbandantibiotika
- Langzeitbeatmung
- Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leberzirrhose
- Akute Niereninsuffizienz
- Alter
- Behandlung mit Hochdosis-Cytarabin

In Bezug auf die Neutropenie bei hämatologisch-onkologischen Patienten, wurden drei Risikogruppen für die Entwicklung einer invasiven Pilzerkrankung von der DGHO definiert, welche in Tabelle 3 erläutert werden.

**Tabelle 3:** Risiko für die Entwicklung einer invasiven Pilzerkrankung bezüglich der Dauer der Neutropenie

<b>Risiko</b>	<b>Dauer neutrophile Granulozyten <math>&lt;500/\text{mm}^3</math></b>
Niedrigrisiko	$<5$ Tage
Standardrisiko	5 – 10 Tage
Hochrisiko	$>10$ Tage

Für hämatologisch-onkologische Patienten ist die Assoziation von persistierenden oder reaktivierten viralen Infektionen (z. B. CMV) oder einer GvHD mit der Entstehung invasiver Pilzerkrankung von besonderer Bedeutung. Ebenso besteht ein höheres Risiko für ein Rezidiv der Grunderkrankung nach einer invasiven Pilzerkrankung.

#### 2.1.5.2 Fieber in Neutropenie

Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) definiert Fieber als einmalige Temperaturerhöhung  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  oder als Temperaturanstieg  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  für mindestens eine Stunde bzw. zweimal innerhalb von zwölf Stunden. Wenn dem Temperaturanstieg keine eindeutige klinische oder mikrobiologische Ursache zuzuordnen ist, spricht man von Fieber unklarer Genese (fever of unknown origin - FUO). Neben einer infektiösen Genese kommen noch Medikamente, die neoplastische Grunderkrankung, eine GvHD oder eine Erholung des Immunsystems in Frage (Maertens et al. 2005). Eine infektiöse Genese muss jedoch schnellstmöglich ausgeschlossen werden. Oft ist Fieber das erste und einzige Zeichen einer bestehenden Infektion. Eine antimikrobielle Therapie sollte je nach Risiko des Patienten eingeleitet werden. Dauert eine febrile Episode mit Temperaturen über  $38^\circ\text{C}$  länger als 96 Stunden, spricht man von Fieberpersistenz. Hier sollte eine erneute und evtl. erweiterte Diagnostik zur Fokussuche eingeleitet werden und entsprechend des individuellen Risikos des Patienten die antimikrobielle Therapie gewechselt oder erweitert werden.

Das Risiko, dass ein Patient Fieber entwickelt, steigt mit der Dauer der Granulozytopenie. Die erwartete Fieberinzidenz beträgt nach fünf Tagen Neutropenie mit  $100 - 500/\text{mm}^3$  neutrophilen Granulozyten ca. 20%. Nach drei Wochen beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein solcher Patient Fieber entwickelt, 80 – 100% (Ruhnke 2008).

### 2.1.6 Antimykotische Behandlungsstrategien

In der Hämato-Onkologie gibt es bei der antimykotischen Therapie vier grundlegende Behandlungsstrategien (Segal et al. 2005):

- **Prophylaktische Behandlung:**

Gabe von antimykotischen Medikamenten bei Hochrisikopatienten ohne klinische Infektionszeichen, um eine invasive Pilzerkrankung zu vermeiden.

- **Empirische Behandlung:** Beginn oder Veränderung einer bestehenden antimykotischen Behandlung bei persistierendem Fieber ( $\geq 4$  Tage) in der Neutropenie, das nicht auf Breitspektrum-Antibiotika anspricht. Die Infektionsquelle ist unbekannt.

- **Präemptive Behandlung:** Ähnlich der empirischen Behandlung wird bei der präemptiven Therapie eine bestehende antimykotische Behandlung modifiziert oder neu eingeleitet, wenn die Genese einer Infektion nicht sicher zugeordnet werden kann. Es bestehen jedoch mehr Hinweise auf Fokus oder Art des Erregers als Fieber, wie z. B. unspezifische Lungeninfiltrate oder ein einzelner positiver Antigen-Test im Blut. Dies entspricht nach EORTC-Kriterien der Gruppe „possible“.

- **Gezielte Therapie:** Der Erreger ist mikrobiologisch oder histologisch gesichert. Nach EORTC-Kriterien sind diese Patienten den Gruppen „proven“ und „probable“ zugeordnet.

## 2.2 Antimykotische Medikamente

### 2.2.1 Überblick über die verschiedenen Antimykotika

Für die Therapie invasiver Pilzerkrankungen stehen aktuell mehrere Substanzklassen antimykotischer Medikamente zur Verfügung. Die Wirkstoffgruppen, die Wirkstoffe, ihr Wirkmechanismus und ihre Nebenwirkungen sind aus Tabelle 4 ersichtlich (Ullmann et al. 2007).

**Tabelle 4:** Überblick über die gängigen Antimykotika bei invasiver Pilzerkrankung

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
<b>Polyene</b>	Amphotericin B + Lipidlösungen	Bindung an Sterolbausteine der Zellmembran der Pilzzelle, dadurch Schädigung mit Verlust des Elektrolytgradienten	Fieber, Schüttelfrost Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Nephrotoxizität, Hypokaliämie
<b>Azole (Triazole)</b>	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol	Blockade der Synthese des Ergosterols für die Pilzmembran über Cytochrom-P450	Transaminasen-Anstieg, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Hautreaktionen
<b>Echinocandine</b>	Caspofungin Anidulafungin Micafungin	Hemmung der Synthese von 1,3-D-Glucan, Baustein der Zellwand	Lokale Reaktionen, Transaminasen-Anstieg, histamin-artige Reaktionen
<b>Pyrimidinanaloga</b>	Flucytosin	Nukleotidanalogen	Myelotoxizität

### 2.2.2 Posaconazol

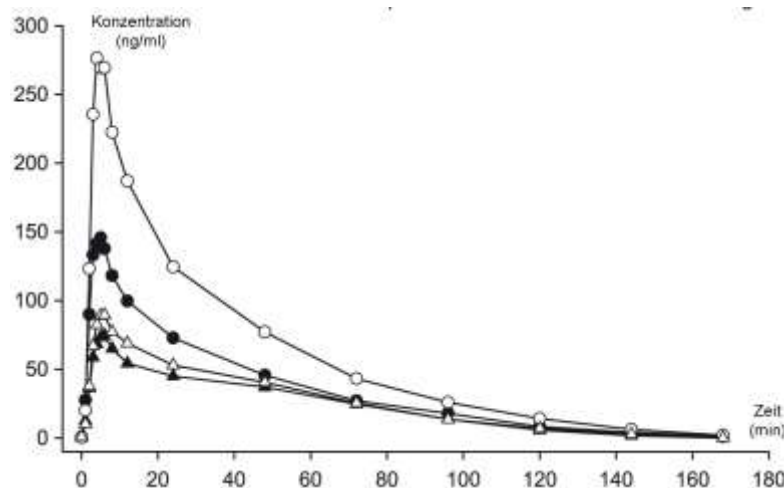
#### 2.2.2.1 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Posaconazol (Noxafil®), aus der Gruppe der Azole, ist ein Medikament zur Bekämpfung von Pilzerkrankungen. Während Clotrimazol, Bifonazol, Miconazol und Ketokonazol zu den Imidazolen gezählt werden, gehört Posaconazol ebenso wie Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol zu den Triazolen und damit zur neueren Generation der Azole.

Es ist ein Hemmstoff für das Cytochrom P450, das Isoenzym CYP 3A4 und die Membrantransportproteine wie P-Glykoprotein und weist dabei eine höhere Affinität zum Pilzenzym auf als andere Azole. Durch Hemmung der CYP-abhängigen Lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase wird die Bildung von Ergosterol verhindert. Ergosterol ist ein wichtiger Bestandteil der zytoplasmatischen Wand der Pilzzelle. Durch die Hemmung seiner Synthese kommt es zum Fehlen dieses Bausteins für die zytoplasmatische Wand und damit zum Wachstumsstillstand. Posaconazol wirkt damit zunächst fungistatisch. Durch die Ansammlung von toxischen Vorstufen des

Ergosterols kommt es zur irreversiblen Schädigung der Pilzzelle und damit sekundär zu einer fungiziden Wirkung.

Nach oraler Gabe in Form eines Saftes, eine andere Darreichungsform ist nicht auf dem Markt, erfolgt die Aufnahme im Körper über die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes, vor allem der Magenschleimhaut, wo Posaconazol langsam resorbiert wird. Die mittlere maximale Resorptionszeit liegt bei fünf Stunden. Die Einnahme sollte mit einer möglichst fettreichen Mahlzeit erfolgen, wodurch eine bis zu vierfach erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu nüchternen Probanden beobachtet wurde (Courtney et al. 2004). Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei fettreicher Nahrung die Verweildauer von Posaconazol im Magen erhöht ist (Courtney et al. 2003) und damit eine bessere Resorptionsquote erreicht werden kann. Ebenso wurde eine bessere Aufnahme bei niedrigem pH-Wert des Magens beschrieben (Krishna et al. 2009). So erreichte Posaconazol mit einer sauren Brause zusammen verabreicht eine um 33% erhöhte maximale Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) im Vergleich zu alleiniger Gabe von Posaconazol. Im Gegensatz dazu trat eine verminderte  $C_{max}$  von Posaconazol um 55% bzw. 58% nach der Einnahme des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol mit bzw. ohne saure Brause aufgrund des erhöhten pH-Wertes im Magen auf. Die Vergleichskurven der maximalen Aufnahme im zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 1 nach Krishna et al. 2009 dargestellt.



**Abbildung 1:** Die höchste Serumkonzentration von Posaconazol (ng/ml) im zeitlichen Verlauf: nach Gabe von 400 mg Posaconazol allein (●), mit saurem Brausegetränk (○), mit PPI (▲) und PPI und saurer Brause (△).

Die Forschungsgruppe um Gubbins konnte zeigen, dass bei Patienten in Neutropenie mit Mukositis I° oder II° eine höhere maximale Serumkonzentration von



Posaconazol erreicht werden konnte, wenn die Gabe von zweimal auf viermal täglich erhöht wurde (Gubbins et al. 2006). Grund dafür könnte ein Mitbefall des unteren Gastrointestinaltraktes durch Mukositis und eine damit verbundene Resorptionsstörung sein. Weitere Gründe sind die geringere Nahrungsaufnahme, eine gestörte Magen-Darm-Passage und die zugrunde liegende Erkrankung (Gubbins et al. 2006). Ebenso erhöhte bei nüchternen Patienten die Aufteilung der Tagesdosis auf vier Einzelgaben die maximale Konzentration von Posaconazol im Serum um 136% im Vergleich zur zweimaligen Gabe (Krishna et al. 2009).

Keinen Einfluss auf die Höhe der maximalen Serumkonzentration von Posaconazol haben Rasse, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit (Sansone-Parsons et al. 2007).

Nach der Resorption erfolgt eine hohe Bindung von Posaconazol an Plasmaproteine (Plasmabindung >98%) (Courtney et al. 2003). Ein gleichbleibender Plasmaspiegel „steady state“ ist nach sieben bis zehn Tagen erreicht. Die Ausscheidung erfolgt zu 77% über den Stuhl, wovon zwei Drittel unverändert ausgeschieden werden. Der Rest wird in der Leber mittels UDP-Glucuronosyltransferase UGT 1A4 metabolisiert und über den Urin ausgeschieden (Ghosal et al. 2003). Die Halbwertszeit liegt dabei bei 35 Stunden. Liegt eine leichte Leberdysfunktion vor, steigt die Serumkonzentration von Posaconazol an. Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion fällt dagegen die Posaconazolkonzentration im Serum ab (Lipp 2011).

Durch die primäre Ausscheidung über die Leber bleibt die Serumkonzentration bei verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz vergleichbar mit der von gesunden Probanden (Courtney et al. 2005), womit eine Dosisanpassung selbst bei Hämodialyse-pflichtigen Patienten überflüssig ist. Ebenso verändert die Hämodialyse die Plasmakonzentration nicht erheblich (3% Unterschied vor und nach Dialyse) (Courtney et al. 2005). Dies ist auf die hohe Proteinbindung zurückzuführen, welche von der Nierenfunktion unabhängig ist. 120 Stunden nach Absetzen von Posaconazol war noch eine Serumkonzentration nachweisbar (Courtney et al. 2003). Posaconazol scheint die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren zu können, da die Korrelation zwischen Liquor- und Serumkonzentration sehr klein ist (Lipp 2011). Man geht davon aus, dass infektionsbedingte Defekte an der Blut-Hirnschranke eine Durchlässigkeit für Posaconazol ermöglichen.

Bei pädiatrischen Patienten wurden zu den erwachsenen Studienteilnehmern vergleichbare Serumkonzentrationen und Nebenwirkungen erhoben (Krishna et al.

2007). Daher ist von einer Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik von Posaconazol bei Kindern und Erwachsenen auszugehen.

#### **2.2.2.2 Nebenwirkungen**

Als häufig auftretende Nebenwirkungen bei kurzfristiger Anwendung, z. B. während einer Neutropeniephase, werden Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Fieber genannt, die jedoch unabhängig von der Dosis auftreten. Sowohl Blutbild und Werte der klinischen Chemie also auch Blutdruck, Elektrokardiographie (EKG) und Körpertemperatur zeigen sich unbeeindruckt. (Gubbins et al. 2006) Bei der Langzeitanwendung (>6 Monate) von Posaconazol werden im Vergleich zur Kurzzeitanwendung (<6 Monate) die oben genannten Nebenwirkungen nicht signifikant häufiger beobachtet (Raad et al. 2006). Blutbildveränderungen und Abweichungen bei den chemischen Blutbestandteilen waren bereits zu Beginn der Studie aufgrund der Grunderkrankung vorhanden und sind somit nicht der Gabe von Posaconazol zuzurechnen (Ullmann et al 2006) Lediglich ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT) war auf Posaconazol zurückzuführen. In der Elektrokardiographie traten eine QT-Zeit-Verlängerung und Vorhofflimmern auf, was jedoch nicht zum Absetzen von Posaconazol führte. Ebenfalls wurden vereinzelt Krampfanfälle verzeichnet, die jedoch auch auf die gleichzeitige Gabe von Calcineurinhemmern zurückzuführen sind (Raad et al 2006). Zusammengefasst kann man sagen, dass die häufigsten Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes auftreten, die jedoch als mäßig bis moderat beschrieben werden und Posaconazol damit als ein gut verträgliches Medikament kennzeichnen.

#### **2.2.2.3 Dosierung und Art der Anwendung**

Zur Prophylaxe einer invasiven Pilzerkrankung erfolgt die Gabe dreimal täglich (beim Erwachsenen 3 x 200 mg) und zur Therapie einer invasiven Pilzerkrankung zweimal täglich (beim Erwachsenen 2 x 400 mg). Studien haben bewiesen, dass eine Steigerung der Dosierung auf über 800 mg/d keine erhöhte maximale Serumkonzentration ergibt (Courtney et al. 2003), da eine Sättigung vorzuliegen scheint. Da Posaconazol bei Kindern noch keine offizielle Zulassung hat, gibt es für pädiatrische Patienten keine Dosierungsempfehlungen. In Anlehnung an die Dosierung bei Erwachsenen, ist eine Dosierung von ca. 12 mg pro Kilogramm

Körpergewicht pro Tag (12 mg/kg KG/d) ausreichend (Döring et al. 2010). Zu beachten ist, dass auch hier Posaconazol zu möglichst fettreicher Nahrung eingenommen wird. Falls aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten eine ausreichende Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet werden kann, sollte die Gabe von zwei auf vier Einzeldosen erhöht werden, um einen ausreichenden Serumspiegel zu erreichen.

#### **2.2.2.4 Messung der Serumspiegel**

Die Konzentration von Posaconazol kann im Serum gemessen werden. Die Blutentnahme dafür erfolgt morgens vor der ersten Einnahme (Talspiegelbestimmung). Die Serumkonzentration wird mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandem-Massenspektrometrie bestimmt (Shen et al. 2007). Die Messung des Serumspiegels ist wichtig, da multiple Einflüsse die Resorption von Posaconazol beeinflussen. Dazu zählen an erster Stelle Durchfall, Mukositis und die akute GvHD (Lebeaux et al. 2009). Es konnte nachgewiesen werden, dass von der Höhe der Serumkonzentration die Wahrscheinlichkeit abhängt, mit der es unter Prophylaxe mit Posaconazol zu einer Durchbruchinfektion mit Pilzen kommt. Die geringste Serumkonzentration, die erreicht werden sollte um eine Durchbruchinfektion zu vermeiden, ist 500 ng/ml (Andes et al. 2009). In einer weiteren retrospektiven Studie wird sogar die Zielkonzentration von >700 ng/ml angestrebt (Jang et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit lag die angestrebte Serumzielkonzentration von Posaconazol bei >500 mg/ml.

#### **2.2.2.5 Anwendungsgebiete**

Posaconazol ist ein Breitspektrum-Antimykotikum der neuen Generation der Azole, den Triazolen. Die Arbeitsgruppe um Sabatelli verglichen die in vitro-Aktivität von Posaconazol mit Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol und Amphotericin B. Dabei konnte festgestellt werden, dass Posaconazol ein besseres Ansprechen auf alle in den letzten Jahren im klinischen Alltag aufgetretenen Schimmelpilz-, Hefepilz- und sonstigen Pilzerkrankungen besitzt (Sabatelli et al. 2006). Bei den Zygomyceten scheint Posaconazol das einzige wirksame Azol zu sein. Vor allem bei Pilzen der Candida- und Aspergillus-Gruppe, die mit Kryptokokken, Histoplasmen und Kokzidioiden (Schlauchpilze, deren Auftreten in Nordamerika eine Rolle spielt) zu

den häufigsten Erregern nosokomialer invasiver Pilzkrankungen gehören (Rees et al. 1998), hat Posaconazol gegenüber Fluconazol und Itraconazol einen Wirkvorteil. Auch im Vergleich mit Amphotericin B besteht eine größere oder gleichgroße Aktivität bei den vorbeschriebenen Pilzarten. Einzig allein bei den Fusarien konnte in vitro eine eingeschränkte Aktivität nachgewiesen werden. Jedoch wird im klinischen Einsatz von erfolgreichen Behandlungen der Fusarieninfektion mit Posaconazol berichtet (Raad et al. 2006). Dies macht deutlich, dass die Ergebnisse, die in vitro erzielt werden, nicht komplett auf die Wirksamkeit in vivo übertragen werden können. Bei in vivo Tierversuchen an Kaninchen konnte bei invasiver Infektion mit *Aspergillus fumigatus* ein verlängertes Überleben und eine ebenso gute Aktivität von Posaconazol verglichen mit Amphotericin B gezeigt werden (Kirckpatrick et al. 2000). Die gleichen Effekte konnten im Mausversuch bei *Candida albicans*- und *Aspergillus fumigatus*-Infektionen festgestellt werden (Ezzet et al. 2003).

Beim Einsatz von Posaconazol in der Klinik zur Therapie von *Candida*-Infektionen, auch mit Befall des zentralen Nervensystems, welche auf eine herkömmliche Behandlung nicht ansprachen oder wegen schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten, konnte ein positives Outcome bei 48% der Patienten gezeigt werden (Pitisuttithum 2005).

Bei Patienten mit malignen hämatologischen Grunderkrankungen und *Aspergillus*infektionen konnten in mehreren Vergleichsstudien mit Amphotericin B allein oder in Kombination mit Itraconazol oder Caspofungin ein gleiches oder besseres Ansprechen von Posaconazol bewiesen werden (Raad et al. 2008). Ebenso konnte bei Patienten, die auf die konventionelle Therapie bei invasiver Aspergillose nicht ansprachen oder eine Unverträglichkeit aufgetreten war, eine Überlebensrate von 42% bei der Behandlung mit Posaconazol demonstriert werden (Walsh et al. 2003).

Darüber hinaus wird über positive Behandlungserfolge mit Posaconazol bei der Infektion mit Fusarien (Raad et al. 2006) und Zygomyceten (Greenberg et al. 2006) berichtet.

Bei der Anwendung als Prophylaxe einer invasiven Pilzkrankung bei Patienten mit hohem Risiko, z.B. während einer Neutropenie unter Chemotherapie oder in der Frühphase nach HSZT hat Posaconazol gegenüber anderen Azolen ein längeres Intervall ohne Pilzkrankung und damit verbunden ein besseres Überleben (Sánchez-Ortega et al. 2011) erreicht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Posaconazol bei allen im klinischen Alltag auftretenden invasiven Pilzerkrankungen wirksam ist und aufgrund seiner geringen Nebenwirkungen in der Praxis zur Prophylaxe von Pilzerkrankungen und zur Therapie dieser gut einsetzbar scheint.

#### **2.2.2.6 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten**

Die Wechselwirkungen von Posaconazol mit anderen Medikamenten ist durch die Art und Weise seiner Resorption, seiner Proteinbindung, seiner Interaktion am CYP 3A4 der Leber und seinen Abbau über die UDP-Glucuronidierung bestimmt.

So erhöhen Protonenpumpenhemmer wie z. B. Esomeprazol den pH-Wert im Magen und verringern damit signifikant den Serumspiegel von Posaconazol (Alffenaar et al. 2009). Deshalb sollte eine gleichzeitige Gabe von Posaconazol und Protonenpumpenhemmer vermieden werden.

Posaconazol hemmt in der Leber potent das CYP 3A4. Deshalb kann es bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die über das CYP 3A4 abgebaut werden und Posaconazol zu einer Steigerung der Serumkonzentration der CYP 3A4-Substrate kommen. Um eine daraus resultierende Toxizität oder schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden, muss gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen bzw. sollte eine gemeinsame Gabe vermieden werden. Beispielsweise berichteten Eiden und Kollegen von einer starken Manifestation der bei Vincristingabe bekannten Neurotoxizität unter gleichzeitiger Gabe von Posaconazol, was zum Absetzen von Posaconazol führte (Eiden et al 2009). Ebenso wurde ein moderater Anstieg von Cyclosporin A nach Beginn einer Therapie mit Posaconazol beobachtet (Döring et al. 2010).

Welche weiteren Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol eine Dosisanpassung bzw. ein strenges Monitoring nötig machen, sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

**Tabelle 5:** Übersicht über Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die bei gleichzeitiger Gabe von Posaconazol eine evtl. Dosisanpassung oder engmaschige Kontrolle erfordern oder kontraindiziert sind.

<b>Wirkstoffgruppen</b>	<b>Dosisanpassung/Kontraindikation</b>
<b>Immunsuppressiva</b> (z.B.: Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus)	evtl. <b>Dosisreduktion</b> Sirolimus möglichst vermeiden
<b>Calciumantagonisten</b> (z.B.: Amlodipin, Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, Nisoldipin)	<b>Dosisanpassung(-reduktion)</b> Engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen bzw. Toxizität
<b>Mutterkornalkaloide:</b> (z. B.: Dihydroergotamin, Ergotamin)	<b>Kontraindikation</b>
<b>HMG-CoA-Reduktasehemmer:</b> (z.B.: Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin)	<b>Kontraindikation</b>
<b>Digoxin</b>	evtl. <b>Dosisreduktion</b> unter Digoxinspiegelkontrolle
<b>Benzodiazepine</b> (z. B. Midazolam, Triazolam, Alprazolam)	evtl. <b>Dosisreduktion</b>
<b>Vinca-Alkaloide</b>	<b>Dosisanpassung(-reduktion)</b> (falls gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann)
Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin, Chinidin	<b>Kontraindikation</b>
<b>Sulfonylharnstoffe</b> (z.B. Glipizid)	engmaschige <b>Blutzuckerkontrolle</b>
<b>HIV-Proteasesinhibitoren</b> (z.B. Atazanavir, Ritonavir)	<b>engmaschige Überwachung</b> auf Nebenwirkungen bzw. Toxizität

(nach Müller et al. 2008)

### **3 Zielstellung der Arbeit**

Invasive Pilzkrankungen gewinnen als opportunistische Infektionen bei pädiatrischen Hochrisikopatienten in der Hämatologie/Onkologie zunehmend an Bedeutung. Ihre Inzidenz beträgt 7 – 15 % und ist im Vergleich zu bakteriellen Infektionen deutlich geringer. Durch ihre hohe krankheitsassoziierte Morbidität und Letalität stellen invasive Pilzkrankungen für die Patienten mit Immunsuppression bzw. nicht intaktem Immunsystem ein hohes Mortalitätsrisiko dar.

Posaconazol, ein Pilzmedikament aus der Gruppe der Triazole, zeigte in vitro große Aktivität gegen fast alle gängigen nosokomialen Keime. In vielen Studien an erwachsenen Patienten konnte die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei onkologischen Patienten in der Prophylaxe und Therapie bewiesen werden. Für pädiatrische Patienten gibt es dazu allerdings noch sehr wenige Daten.

Daher wurde in dieser Dissertation retrospektiv der Einsatz von Posaconazol an 61 pädiatrischen Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena im Zeitraum zwischen 11/2007 und 12/2012 unter folgenden Gesichtspunkten genauer untersucht:

1. Wann und wie wurde Posaconazol in der Prophylaxe und Therapie invasiver Pilzkrankungen angewandt? Wie lange dauerte die Gabe und wie war die Dosierung in beiden Gruppen?
2. Gab es bei den Patienten Nebenwirkungen? Traten gehäuft Laborwertveränderungen unter der Posaconazolanwendung auf?
3. Wie hoch war die Sicherheit der Prophylaxe mit Posaconazol oder traten Durchbruchinfektionen unter der Prophylaxe mit Posaconazol auf?
4. Welche Rolle spielte das Medikamenten-Monitoring durch die Bestimmung von Posaconazolserumkonzentrationen? Gab es Einflüsse wie Alter, Geschlecht oder Medikamente, die die Höhe der Serumspiegel bestimmten?
5. Wurden in unserer Klinik Patienten mit invasiver Pilzkrankung mit Posaconazol erfolgreich behandelt? Gab es Unterschiede zwischen therapeutischer und prophylaktischer Behandlung?

## **4 Patienten, Materialien und Methoden**

### **4.1 Patienten**

In diese Arbeit wurden insgesamt 61 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum 11/2007 bis 12/2012 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena in der Sektion Hämatologie/Onkologie und der Sektion Stammzelltransplantation behandelt wurden.

Alle Patienten gehörten der Hochrisikogruppe für eine invasive Pilzerkrankung an. Ausschlaggebend dafür war die Immunsuppression aufgrund einer intensiven Chemotherapie oder einer vorangegangenen autologen oder allogenen HSZT. Die Patienten befanden sich über einen längeren Zeitraum in der Neutropenie mit einer neutrophilen Granulozytenzahl von  $<500/\text{mm}^3$ . Deshalb war neben Isolations- und Desinfektionsmaßnahmen eine antimykotische Prophylaxe nötig, um invasive Pilzerkrankungen zu vermeiden.

Die Patienten dieser Arbeit waren in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die Posaconazol als Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung eingenommen hatten. In die zweite Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, die Posaconazol als Therapie bei bestehender invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten.

Die beiden Gruppen werden im Folgenden getrennt behandelt und miteinander verglichen.

#### **4.1.1 Patienten mit Posaconazol als Prophylaxe**

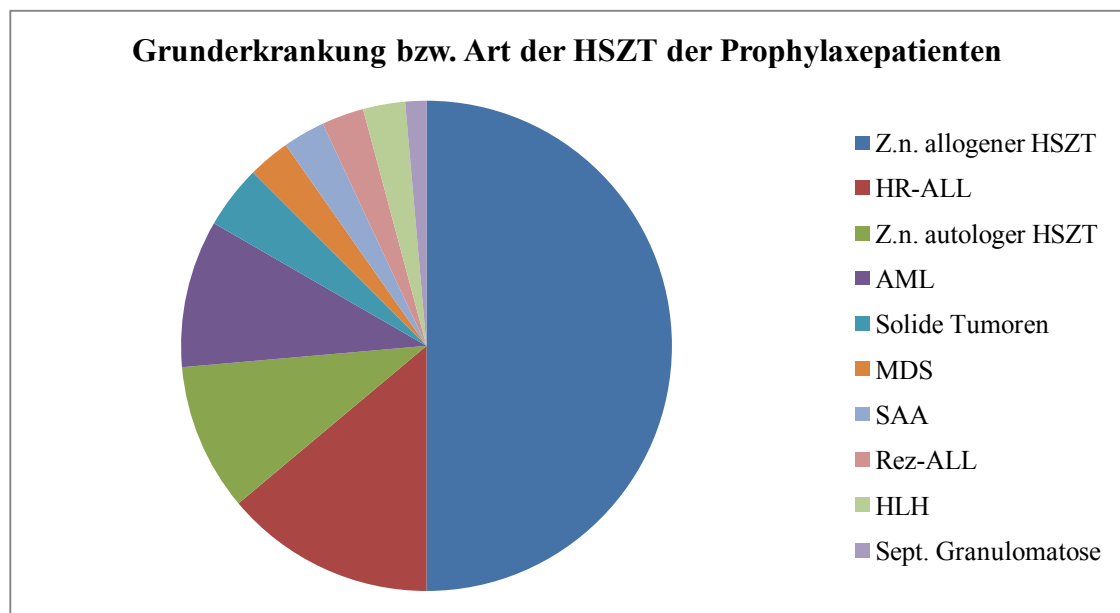
In die Gruppe der Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung erhalten haben, wurden 54 Patienten eingeschlossen. Davon waren 31 Jungen (57,4%) und 23 Mädchen (42,6%). Die Altersspanne reichte von elf Monaten (min.) bis 25 Jahre (max.). Das mediane Alter betrug neun Jahre. 36 Patienten (66,7%) hatten eine allogene HSZT, sieben Patienten (12,9%) eine autologe HSZT und elf Patienten (20,4%) keine HSZT.

Bei 18 Patienten (33,3%) wurde eine Posaconazolprophylaxe sowohl während der Chemotherapie, als auch nach der im Anschluss daran folgenden HSZT durchgeführt. Diese beiden Zeiträume wurden getrennt betrachtet, so dass im Folgenden von 72 Episoden der Prophylaxe mit Posaconazol gesprochen wird.



Diese 72 Zeiträume der Posaconazolprophylaxe sind im Rahmen der Therapie folgender Grunderkrankungen bzw. im Anschluss an folgende Art der HSZT entstanden. 36 Episoden der Posaconazolprophylaxe (50%) ging eine allogene HSZT voraus und sieben Episoden (9,7%) eine autologe HSZT. Zehn Episoden (13,8%) der Gabe von Posaconazol als Prophylaxe erfolgten im Rahmen der Chemotherapie bei Hochrisiko-ALL, sieben Episoden (9,7%) bei AML, drei (4,2%) bei soliden Tumoren, je zwei Episoden (je 2,8%) bei MDS, HLH, SAA und dem Rezidiv einer ALL und eine Episode (1,4%) bei septischer Granulomatose.

In Abbildung 2 ist die dem Prophylaxezeitraum mit Posaconazol vorausgegangene Therapie bzw. zugrunde liegende HSZT graphisch dargestellt. Aus Tabelle 6 ist die Patientencharakteristik der Prophylaxepatienten ersichtlich.



**Abbildung 2:** Grunderkrankungen bzw. Art der HSZT der einzelnen Posaconazolprophylaxe-Episoden

Legende: HSZT = hämatopoetische Stammzelltransplantation, HR-ALL = Hochrisiko-akute lymphoblastische Leukämie, AML = akute myeloische Leukämie, MDS = myelodysplastisches Syndrom, SAA = schwere aplastische Anämie, Rez-ALL = Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie, HLH = hämophagozytische Lymphohistiozytose, sept. = septisch

**Tabelle 6:** Patientencharakteristik der Prophylaxegruppe

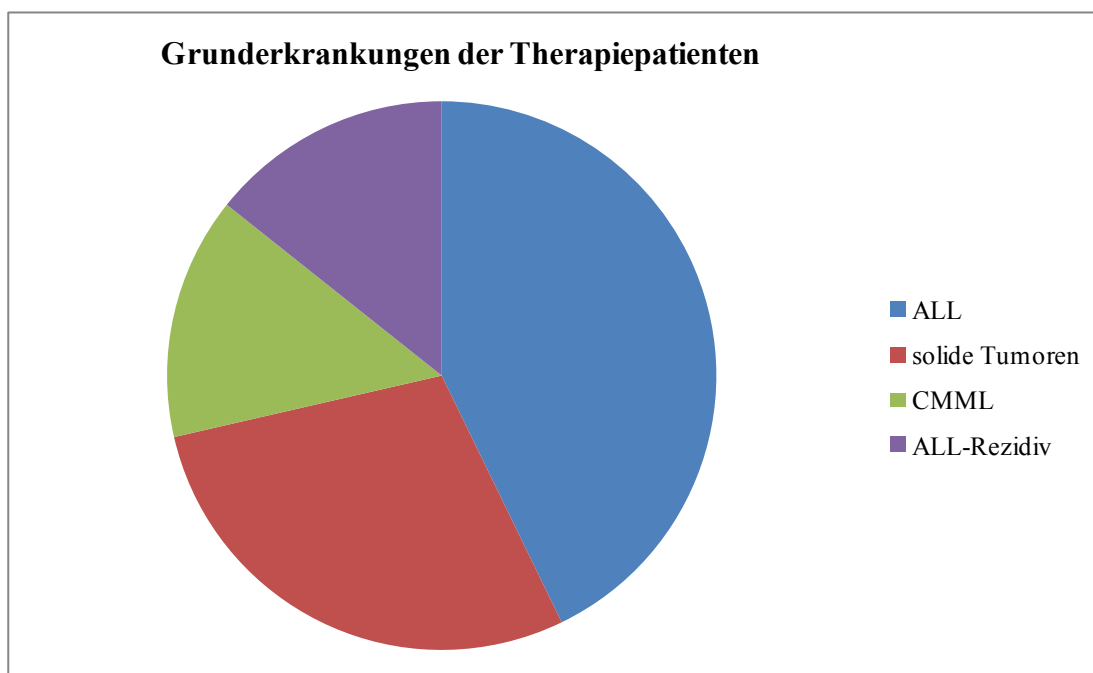
Patientencharakteristik	Anzahl (%) (n = 54)
<b>Geschlecht</b>	
weiblich	23 (42,6%)
männlich	31 (57,4%)
<b>Alter</b>	
< 9 Jahren	28 (51,9%)
≥ 9 Jahren	26 (48,1%)
<b>Grunderkrankung</b>	
HR-ALL	13 (24,1%)
HR-ALL Rezidiv	2 (3,7%)
AML	9 (16,6%)
Rezidiv AML	1 (1,9%)
Solide Tumoren	12 (22,1%)
• Metastasiertes Ewing Sarkom	3
• Neuroblastom IV°	2
• Atypischer Rhabdoid-Tumor	1
• Embryonales Rhabdomyosarkom	1
• Ependymom IV°	1
• Astroblastom	1
• Sarkom	1
• Undifferenziertes Neuroblastom	1
• Rezidiv Nephroblastom	1
MDS	5 (9,2%)
Sept. Granulomatose	2 (3,7%)
X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung	2 (3,7%)
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	1 (1,9%)
Schwere aplastische Anämie	3 (5,6%)
Fanconi Anämie	1 (1,9%)
Mukopolysaccharidose I + II	2 (3,7%)
Biphänotypische Leukämie	1 (1,9%)
<b>HSZT</b>	
keine HSZT	11 (20,4%)
allogene HSZT	36 (66,7%)
autologe HSZT	7 (12,9%)

#### 4.1.2 Patienten mit Posaconazol als Therapie

In die zweite Gruppe wurden sieben Patienten eingeschlossen, die Posaconazol als Therapie bei invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten. Sechs Jungen (85,7%) und ein Mädchen (14,3%) gehörten dieser Gruppe an. Ihr medianes Alter lag bei fünf Jahren (2,5 – 27 Jahre). Die Patienten litten an verschiedenen Grunderkrankungen, wobei drei Patienten (42,8%) an einer akuten lymphoblastischen Leukämie, zwei Patienten (28,6%) an einem soliden Tumor und je ein Patient (je 14,3%) an einer myelomonozytären Leukämie und dem Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie erkrankt waren.

Bei fünf Patienten (71,4%) war der Therapie mit Posaconazol keine HSZT, bei einem Patienten (14,3%) eine autologe HSZT und bei ebenfalls einem Patienten (14,3%) eine allogene HSZT vorausgegangen.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Grunderkrankungen. In Tabelle 7 ist die Patientencharakteristik der Therapiepatienten aufgelistet.



**Abbildung 3:** Diagramm über die Grunderkrankungen der Patienten, die Posaconazol als Therapie erhalten haben

Legende: ALL = akute lymphoblastische Leukämie, CMML = chronisch myelomonozytäre Leukämie

**Tabelle 7:** Patientencharakteristik der Therapiegruppe

Patientencharakteristik	Anzahl (%) n = 7
<b>Geschlecht</b>	
männlich	6 (85,7%)
weiblich	1 (14,3%)
<b>Alter</b>	
< 5 Jahre	3 (42,9%)
≥ 5 Jahre	4 (57,1%)
<b>Grunderkrankung</b>	
ALL	3 (42,8%)
Solide Tumoren	2 (28,6%)
• Rezidiv Nephroblastom	1
• Anaplastischer Tumor	1
ALL-Rezidiv	1 (14,3%)
CMML	1 (14,3%)
<b>HSZT</b>	
keine HSZT	5 (71,4%)
allogene HSZT	1 (14,3%)
autologe HSZT	1 (14,3%)

## 4.2 Datenerhebung

Der Erfassungszeitraum der Daten erstreckte sich von April 2010 bis Dezember 2012. Die Patienten wurden nach dem Kriterium „Posaconazol erhalten“ ausgewählt. Anschließend wurden die patientenbezogenen Daten des Archivs der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena ausgewertet. Dabei wurden radiologische Befunde, Epikrisen, Laborbefunde, Visitenblätter und Stationskurven eingesehen. Ebenso konnten einige Daten aus dem für das Universitätsklinikum Jena gültigen EDV-System SAP entnommen werden.

Anhand der vorliegenden Unterlagen wurden pro Patient folgende Daten erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Chemotherapieprotokoll
- Vorhandensein einer HSZT
- Dauer der Gabe und Dosierung von Posaconazol

- Begleitmedikation zu Posaconazol
- Immunsuppression während der Posaconazolgabe
- Serumspiegel von Posaconazol
- Laborparameter während der Gabe von Posaconazol (ALAT, Bilirubin gesamt, Kreatinin und Albumin)
- Ggf. radiologische Befunde zur Lokalisation der invasiven Pilzerkrankung

Die Posaconazolserumspiegel wurden alle im Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, von Dr. med. W. Heinz im Zentrum für innere Medizin bestimmt. Alle weiteren Laborparameter und Serologien stammen aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik und dem Institut für medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Jena. Die radiologischen Befunde wurden im Zentrum für Radiologie, Sektion Kinderradiologie, des Universitätsklinikums Jena erstellt.

#### **4.3 Datenverarbeitung**

Die einzelnen Patientendaten wurden in Microsoft-Excel-Tabellen und Microsoft-Word-Dokumenten erfasst und alphabetisch geordnet. Die Diagramme und Tabellen wurden über dafür vorgesehene Funktionen in den genannten Programmen erstellt. Die schriftliche Ausarbeitung erfolgte unter der Verwendung von Microsoft Office 2010. Als Betriebssystem diente Microsoft Windows 7 Professional Edition.

Die statistische Auswertung erfolgte softwaregestützt mittels IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse der Laborparameter durch Median, Maximum und Minimum dargestellt. Des Weiteren wurden Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben. Die Signifikanzprüfung der Laborwerte erfolgte mittels Friedmanntest, die genauere Bestimmung anschließend mittels Willcoxon-Test. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und der Vergleich zweier Untergruppen (z.B. Geschlechtervergleich) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die statistische Auswertung der Kreuztabelle erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

## **5 Ergebnisse**

In diese Dissertation wurden 61 Patienten eingeschlossen, die in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Jena in der Sektion Hämatologie/Onkologie und der Sektion Stammzelltransplantation behandelt wurden. Der Behandlungszeitraum reichte von 11/2007 bis 12/2012.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: 54 Patienten (88,5%) gehörten der Gruppe an, in der Posaconazol als Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung gegeben wurde. Sieben Patienten (11,5%) erhielten Posaconazol als Therapie bei bestehender invasiver Pilzerkrankung.

Bei 18 Patienten der Prophylaxegruppe wurde zusätzlich zwischen der Prophylaxe während der Chemotherapie und nach HSZT unterschieden, so dass im Folgenden 72 getrennt zu betrachtenden Zeiträume untersucht werden.

Die Gruppen werden im Folgenden getrennt behandelt und miteinander verglichen.

### **5.1 Dauer der Gabe**

#### **5.1.1 Prophylaxegruppe**

Die Dauer der Gabe von Posaconazol ist individuell verschieden. Sie hängt zum einen vom Risiko des Patienten ab an einer invasiven Pilzerkrankung zu erkranken. Zum anderen ist bei bestimmten Chemotherapiezyklen mit z.B. Vinca-Alkaloiden eine Gabe von Posaconazol aufgrund unerwünschter Wechselwirkungen nicht möglich. In diesem Fall muss dann die Posaconazolprophylaxe unterbrochen werden. Ebenso spielt eine Rolle, wie lange der Patient sich in der Neutropeniephase mit einer absoluten neutrophilen Granulozytenzahl von  $<500/\text{mm}^3$  befindet.

Im Median betrug die Dauer der Posaconazolgabe in den 72 Prophylaxezeiträumen 81 Tage (d). Die minimale Gabe betrug 3 d (min.), die maximale Gabe 672 d (max.).

#### **5.1.2 Therapiegruppe**

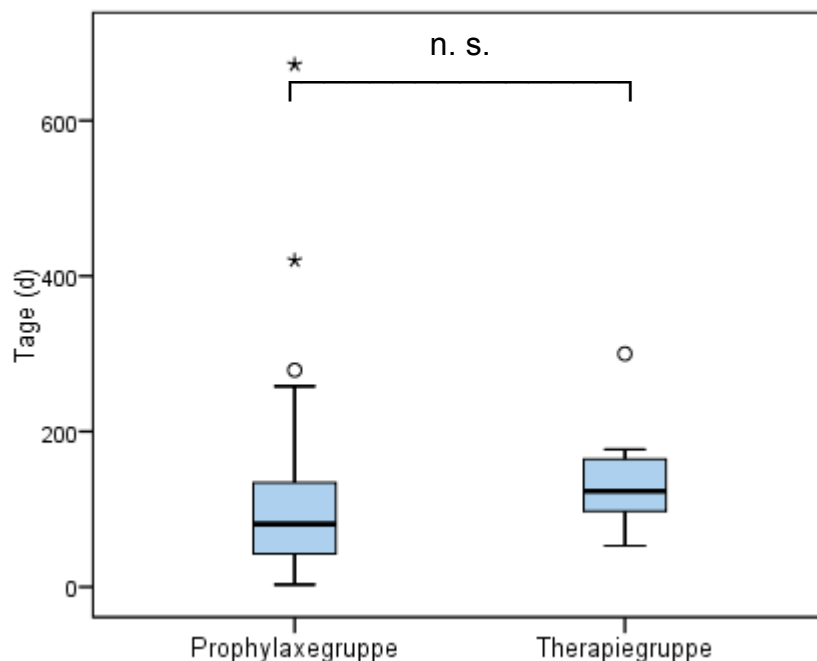
Die Dauer der Gabe von Posaconazol zur Therapie bei bestehender invasiver Pilzerkrankung richtet sich nach den klinischen, paraklinischen und radiologischen Befunden.

Bei den in diese Arbeit eingeschlossenen sieben Patienten, die Posaconazol als Therapie erhalten haben, betrug die Dauer der Gabe median 123 d. Der kürzeste Therapiezeitraum betrug 53 d (min.), der höchste 300 d (max.).

### 5.1.3 Vergleich der Gruppen

Beim Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass die mediane Dauer der Posaconazolgabe in der Prophylaxegruppe mit 81 d um 42 d kürzer ist, als die Dauer der Therapie mit Posaconazol, die median 123 d betrug. Das entspricht ca. 2/3 der Dauer der Behandlung in der Therapiegruppe. Statistisch besteht mit  $p = 0,096$  kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Behandlung der beiden Patientengruppen. Der Vergleich der Dauer in den jeweiligen Gruppen zeigt, dass in der Prophylaxegruppe die Streuung der Werte deutlich größer (3 – 672 d) ist als in der Therapiegruppe (53 – 300 d).

In Abbildung 4 ist der Vergleich beider Gruppen graphisch dargestellt.



**Abbildung 4:** Boxplot zur Darstellung der Dauer der Posaconazolgabe im Gruppenvergleich  
Legende: n.s. = nicht signifikant.

Der Boxplot ist aus einer Box und zwei Ankern aufgebaut. Die Box wird von den beiden Quartilen (25% unten und 75% oben) gebildet und wird als Interquartilsabstand (IQR) bezeichnet. In der Box befinden sich 50% der Daten. Der dicke Strich in der Box stellt den Median dar. Die Länge der Antennen werden von den Werten bestimmt, die sich bis zum 1,5-fachen IQR oberhalb oder unterhalb der Quartile befinden. Man nennt sie Extremwerte. Die Werte, die außerhalb dieser Extremwerte liegen sind Ausreißer.

## **5.2 Dosierung**

### **5.2.1 Prophylaxegruppe**

Die Gabe von Posaconazol als antimykotische Prophylaxe erfolgte dreimal täglich oral als Saft. Bei einem Erwachsenen ist eine Dosierung von dreimal täglich 200 mg, also 600 mg insgesamt, empfohlen. Für einen erwachsenen Menschen von 75 kg liegt damit die Gesamttagesdosis bei 8 mg/kg KG/d. Da es für Kinder und Jugendliche vom Hersteller keine Dosierungsempfehlung gab, wurde die Dosierung für die Patienten dieser Arbeit diesem Wert angeglichen. Jedoch wurde in Betracht gezogen, dass aufgrund verminderten Appetits (die Resorption ist bei fettreicher Nahrung gesteigert) und Arzneimittelwechselwirkungen (mit z.B. Protonenpumpenhemmern) die Resorption eingeschränkt sein könnte, so dass meist eine etwas höhere Gesamttagesdosis gewählt wurde. Untersucht wurde die Gesamttagesdosis bei 54 Patienten, die Posaconazol in 72 getrennt zu betrachteten Zeiträumen als Prophylaxe vor einer invasiven Pilzerkrankung erhalten haben. Die mediane Gesamttagesdosis dieser 72 Episoden betrug 12,5 mg/kg KG/d. Die minimale Dosierung war 5,6 mg/kg KG/d (min.) und die maximale Dosierung 20,9 mg/kg KG/d (max.).

Die Patientengruppe wird im Folgenden noch einmal geteilt. Der erste Teil besteht aus Patienten im Alter von <9 Jahren, der zweite Teil aus Patienten ≥9 Jahren. Vergleicht man die Dosierungen beider Teilgruppen statistisch miteinander, erhält man mit  $p = 0,131$  keinen signifikanten Unterschied bei der Dosierung zwischen den beiden Altersgruppen.

### **5.2.2 Therapiegruppe**

Ebenso wie bei der Anwendung von Posaconazol als antimykotische Prophylaxe liegt für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsempfehlung für die Therapie einer invasiven Pilzerkrankung mit Posaconazol vor. Beim Erwachsenen erfolgt die Therapie einer invasiven Pilzerkrankung zweimal täglich mit 400 mg oder viermal täglich mit 200 mg Posaconazol. Das bedeutet, dass bei einem Erwachsenen mit 75 kg, die Tagesdosis bei 10,7 mg/kg KG/d liegt. Dies galt als Richtwert bei der Dosierung von Posaconazol für die in diese Gruppe eingeschlossenen Patienten. So lag die mediane Dosierung bei 13,8 mg/kg KG/d. Die minimale Dosierung lag bei 9,6 mg/kg KG/d (min.) und die maximale bei 30 mg/kg KG/d (max.).

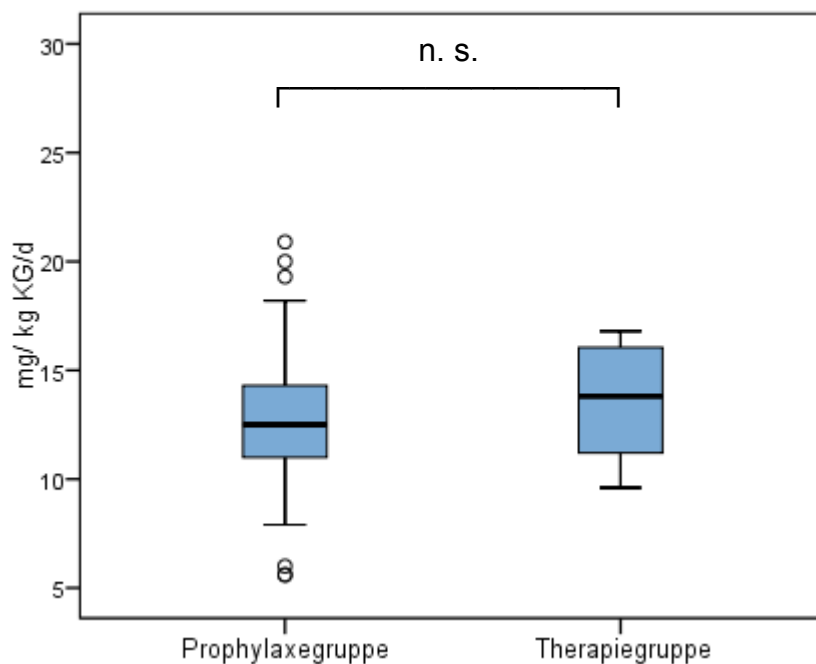


### 5.2.3 Vergleich der beiden Gruppen

Vergleicht man die mediane Dosierung der beiden untersuchten Gruppen miteinander, liegt mit 12,5 mg/kg KG/d die mediane Dosierung in der Prophylaxegruppe 10% unter der der Therapiegruppe mit 13,8 mg/kg KG/d. Vergleicht man die Streuung der Dosierung der beiden Gruppen fällt auf, dass die Spannweite der Werte in der Therapiegruppe (9,6 – 30 mg/kg KG/d) größer ist als in der Prophylaxegruppe (5,6 – 20,9 mg/kg KG/d).

Die statistische Auswertung ergibt keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Dosierung zwischen Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe und Patienten die Posaconazol als Therapie erhalten haben ( $p = 0,448$ )

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.



**Abbildung 5:** Vergleich der Dosierung von Posaconazol zwischen Prophylaxe- und Therapiegruppe

## 5.3 Posaconazolserumspiegel

### 5.3.1 Prophylaxegruppe

Durch die regelmäßige Bestimmung von Posaconazolspiegeln im Serum, kann eine ausreichende Resorption im Magen-Darm-Trakt überprüft werden. Die Abnahme erfolgte als Talspiegel. Der Zielbereich war mit >500 ng/ml Posaconazol im Serum definiert. Durch die Bestimmung der Posaconazolserumspiegel sollte die Gefahr einer Durchbruchinfektion mit Pilzen minimiert werden. Die Ergebnisse beziehen sich

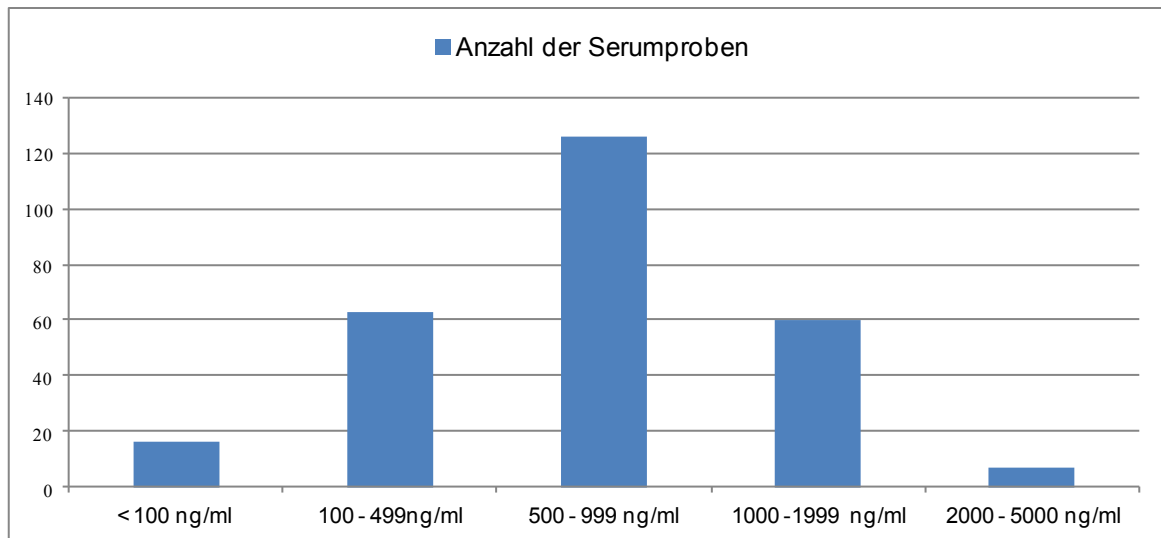
wiederum auf die 72 definierten Zeiträume der antimykotischen Prophylaxe mit Posaconazol.

In 58 Episoden (80,6%) wurde regelmäßig der Posaconazolserumspiegel kontrolliert. Keine Kontrolle der Serumspiegel erfolgte in 14 Zeiträumen (19,4%). Pro Episode wurde der mediane Posaconazolspiegel jedes Patienten errechnet und daraus der Median der Gruppe bestimmt. Der mediane Serumspiegel in der Gruppe der regelmäßig kontrollierten Patienten betrug 693,5 ng/ml. Der minimale median gemessene Wert eines Patienten war 100 ng/ml (min.), der maximale median gemessene Wert 3398 ng/ml (max.).

Insgesamt wurden in den 58 Zeiträumen, in welchen Serumspiegel von Posaconazol gemessen wurden, 272 Proben bestimmt. Das ergibt im Durchschnitt 4,7 Proben und im Median vier Proben pro Episode. Die Streuung lag zwischen einer (min.) und 19 (max.) Proben innerhalb eines Prophylaxezeitraumes.

Die Höhe der 272 gemessenen Serumspiegel variiert sehr. Der Median aller gemessenen Proben liegt bei 731 ng/ml Posaconazol im Serum. Die Spannweite liegt zwischen <100 ng/ml (min.) und 3398 ng/ml (max.).

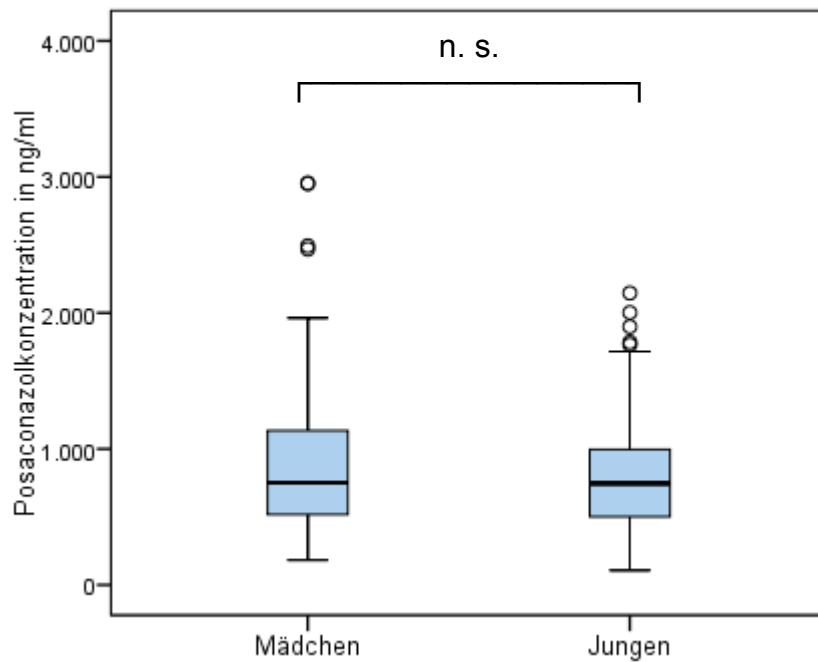
Unterteilt man die Einzelproben nach der Höhe ihres gemessenen Posaconazolgehalts, sind 16 Proben (5,9%) unter 100 ng/ml, 63 (23,2%) in der Gruppe 100 – 499 ng/ml, 126 (46,3%) bei 500 – 999 ng/ml, 60 (22,1%) zwischen 1000 und 1999 ng/ml und sieben Proben (2,6%) über 2000 ng/ml. Die Verteilung der Proben sortiert nach ihrer Posaconazolkonzentration ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6:** Verteilung der Serumproben nach Höhe des Posaconazolgehalts

Im Folgenden werden die Serumspiegel von Jungen und Mädchen getrennt betrachtet. 142 (52,2%) der bestimmten Serumspiegel stammen von Jungen, 130 (47,8%) von Mädchen. Im Median betrug die Höhe des Posaconazolserumspiegels bei den Jungen 738 ng/ml (<100 ng/ml [min.] – 3398 ng/ml [max.]). Bei den Mädchen war der Serumspiegel median 716 ng/ml (<100 ng/ml [min.] – 2146 ng/ml [max.]). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Serumspiegel zwischen Jungen und Mädchen ( $p = 0,337$ ).

Die Verteilung der Serumspiegel, nach Geschlecht getrennt, ist in Abbildung 7 zu finden.



**Abbildung 7:** Boxplot über die Posaconazolkonzentration im Serum bei Mädchen und Jungen

Es zeigte sich eine große Spannweite an Posaconazolkonzentrationen im Serum. Deshalb wurde die intra- und die interindividuelle Streuung der Serumkonzentrationen von Posaconazol mit dem Variabilitätskoeffizienten (CV) berechnet. Dabei wurden die Patienten, die weniger als drei gemessene Serumkonzentrationen hatten, ausgeschlossen. Insgesamt wurden Proben von 33 Patienten zur Berechnung herangezogen.

Die intraindividuelle Variabilität der Konzentration von Posaconazol im Serum lag mit  $CV = 0,507$  deutlich unter der interindividuellen Variabilität mit  $CV = 0,672$ .

Die erste Serumkonzentration von Posaconazol, die nach Beginn der Prophylaxe bestimmt wurde, wurde noch einmal genauer betrachtet und in drei Gruppen unterteilt. In der ersten Gruppe lag die Posaconazolkonzentration der ersten Serumprobe unter 250 ng/ml, in der zweiten bei 250 – 500 ng/ml und in der dritten über 500 ng/ml. Zusätzlich wurden die Posaconazolwerte im Serum, die in der Folge bestimmt wurden, untersucht. Es wurde weiter evaluiert, welcher Prozentsatz der Folgewerte sich im Zielbereich von >500 ng/ml befanden. Nur die 40 Prophylaxe-Episoden, in welchen insgesamt mindestens drei Serumkonzentrationen von Posaconazol bestimmt wurden, waren in die Betrachtung eingeschlossen.

In 6 Episoden (15%) lag die erste Serumkonzentration von Posaconazol nach Beginn der Posaconazolprophylaxe unter 250 ng/ml, in zehn Episoden (25%) bei 250 – 500 ng/ml und in 24 Episoden (60%) über 500 ng/ml.

Lag die erste bestimmte Posaconazolserumkonzentration unter 250 ng/ml, waren median 41,7% der Serumkonzentrationen von Posaconazol, die danach bestimmt wurden, im Zielbereich von >500 ng/ml. Bei den Episoden mit der ersten gemessenen Serumkonzentration von Posaconazol im Bereich 250 ng/ml – 500 ng/ml, erreichten median 82,5 % der Folgebestimmungen einen Posaconazolgehalt von >500 ng/ml. War die erste Serumkonzentration von Posaconazol im Prophylaxezeitraum bereits >500 ng/ml, befanden sich im Median 100% der Serumkonzentrationen, die in der Folge bestimmt wurden, im Zielbereich von >500 ng/ml.

Betrachtet man nun die mediane Anzahl der Folge-Serumkonzentrationen, die über dem Zielwert von >500 ng/ml liegen, so ist die Anzahl in der Gruppe, deren erster Wert unter 250 ng/ml lag, signifikant kleiner als in der Gruppe mit dem ersten Posaconazolgehalt >500 ng/ml ( $p = 0,002$ ). Zwischen der Gruppe mit der ersten Posaconazolkonzentration im Serum von <250 ng/ml und der im Bereich 250 – 500 ng/ml gibt es keinen signifikanten Unterschied in prozentualen Anzahl der Folgebestimmungen über 500 ng/ml ( $p = 0,19$ ). Auch die prozentuale Anzahl der Folgebestimmungen >500 ng/ml der Gruppen mit der ersten Posaconazolkonzentration im Serum 250 – 500 ng/ml und >500 ng/ml unterscheiden sich nicht signifikant mit  $p = 0,10$ .

In der Tabelle 8 sind die Unterteilung der ersten Serumkonzentration von Posaconazol im Prophylaxezeitraum in die drei genannten Gruppen, sowie die mediane Anzahl der Folgebestimmungen und deren prozentualer Anteil im Zielbereich >500 ng/ml aufgelistet.

**Tabelle 8:** Einteilung der ersten Posaconazolserumkonzentration während der Prophylaxe in drei Gruppen, sowie die mediane Anzahl der Folgebestimmungen und deren prozentualer Anteil im Zielbereich von >500 ng/ml

erste Bestimmung POK	Anzahl Patienten (n)	mediane Anzahl an Folge-POK	mediane Rate der POK-Folgebestimmungen >500 ng/ml	p = 0,002
POK < 250 ng/ml	6	4	41,7%	
POK > 250 ng/ml	10	3,5	82,5%	
POK > 500 ng/ml	24	5	100%	
Gesamt	40	4	97,2%	

Legende: POK = Serumkonzentration von Posaconazol

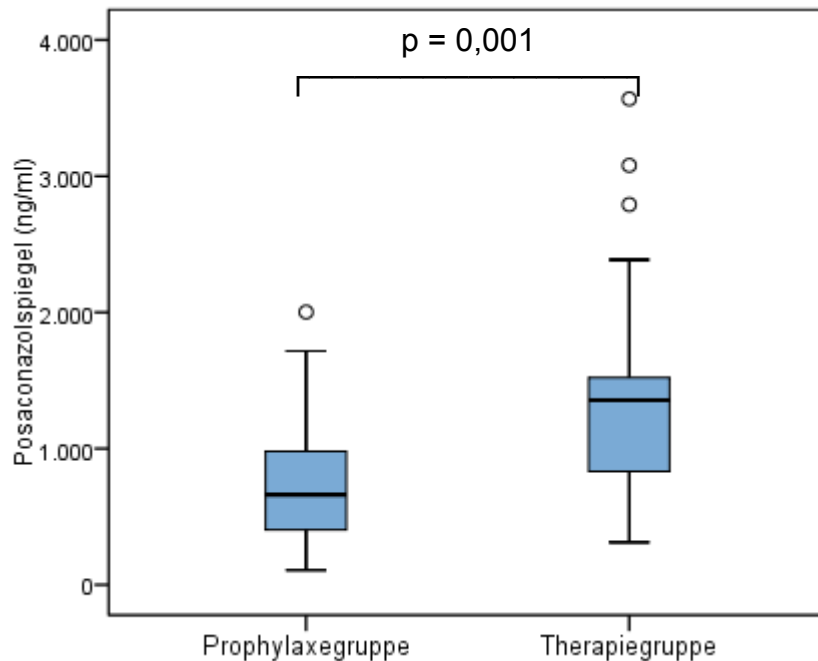
### 5.3.2 Therapiegruppe

In der Patientengruppe, die Posaconazol als Therapie erhalten haben, wurden bei sechs Patienten (85,7%) regelmäßig der Serumspiegel bestimmt. Bei einem Patienten (14,3%) erfolgte keine Serumspiegel-Kontrolle. Aus den einzelnen Serumspiegeln wurde dann je Patient der mediane Serumspiegel errechnet und aus diesen Medianen der Median der Gruppe bestimmt. Dieser lag bei 1166,5 ng/ml. Der minimale mediane Serumspiegel wurde mit 312 ng/ml (min.) und der maximale mediane Spiegel mit 1843 ng/ml (max.) gemessen.

Insgesamt wurden in der Therapiegruppe 62 Serumkonzentrationen von Posaconazol bestimmt. Das ergibt pro Therapiezeitraum median 11,5 Proben und im Durchschnitt 10,2 Proben. Die Höhe der Serumkonzentration lag zwischen 312 ng/ml (min.) und 3567 ng/ml (max.). Der Median aller Serumkonzentrationen lag bei 1213 ng/ml.

Vergleicht man alle Serumkonzentrationen der Prophylaxegruppe mit den Serumspiegeln der Therapiegruppe, sind die Posaconazolkonzentrationen der Therapiegruppe signifikant höher als die der Prophylaxegruppe ( $p = 0,001$ ).

Die Verteilungen der Serumkonzentrationen im Vergleich sind in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8:** Boxplot mit der Verteilung aller Serumspiegel in Prophylaxe- und Therapiegruppe

## 5.4 Verträglichkeit und Sicherheit von Posaconazol während der Prophylaxe

### 5.4.1 Unerwünschte Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen von Posaconazol sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Fieber und Veränderung verschiedener Laborparameter im Blut. Dabei handelt es sich vor allem um die Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), des Kreatinins und Bilirubins, sowie um das Abfallen des Albumins. Diese Veränderungen werden sowohl in der Kurzzeitanwendung als auch in der Langzeitanwendung beobachtet und sind damit von der Anwendungsdauer unabhängig.

In den 72 untersuchten Prophylaxezeiträumen mit Posaconazol kam es während 70 Episoden (97,2%) zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen, die ein Absetzen oder

Pausieren von Posaconazol erzwungen hätten. Innerhalb zweier Episoden (2,8%) führte eine starke Erhöhung bestimmter Laborparameter dazu, dass eine Unterbrechung der Prophylaxe nötig wurde, da Posaconazol als Ursache dafür nicht ausgeschlossen werden konnte.

Während einer Episode (1,4%) kam es zu einer starken Erhöhung der Leberenzyme im Blut. Die ALAT stieg dabei auf den zehnfachen Normalwert, aber auch ASAT, GGT und GLDH zeigten sich bis zu neunfach erhöht. Da der Transaminasen-Anstieg unter anderem auf die Posaconazolgabe zurückzuführen war, wurde die Gabe von Posaconazol für 12 d unterbrochen. In dieser Zeit normalisierten sich die Leberenzyme im Blut fast vollständig, so dass die prophylaktische Gabe fortgeführt werden konnte. Die Dosierung von 10,6 mg/kg KG/d wurde beibehalten. Im weiteren Verlauf (Gabe über weitere 539 d) kam es zu keiner relevanten Transaminasenerhöhung mehr.

Innerhalb einer weiteren Episode (1,4%) kam es in den ersten zehn Tagen der antimykotischen Prophylaxe mit Posaconazol zu einem starken Anstieg der Pankreasenzyme ohne weitere pankreatitis-typische Symptomatik. Die Prophylaxe mit Posaconazol als möglichem Auslöser der Erhöhung der Pankreasenzyme wurde daraufhin beendet. Die Pankreasenzyme fielen wieder auf Normalwerte ab. Drei Monate nach diesem Zwischenfall wurde bei dem gleichen Patient die Prophylaxe mit Posaconazol wieder begonnen und nach 81 d ohne weitere Nebenwirkungen beendet.

In Tabelle 9 sind die unerwünschten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Posaconazol geführt haben, mit ihrer Häufigkeit und die Anzahl und Häufigkeit der Patienten ohne unerwünschte Nebenwirkung dargestellt.

**Tabelle 9:** Übersicht über Anzahl und Art der unerwünschten Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Posaconazol geführt haben.

Nebenwirkung	Anzahl	Häufigkeit
keine unerwünschte Nebenwirkungen	70	97,2%
Transaminasenerhöhung	1	1,4%
Pankreasenzymserhöhung	1	1,4%



#### 5.4.2 Sicherheit von Posaconazol

Bei Hochrisikopatienten für eine invasive Pilzerkrankung, wie sie in diese Arbeit eingeschlossen wurden, ist die Gefahr einer Durchbruchinfektion groß. Das bedeutet, dass es zu einer invasiven Pilzerkrankung trotz antimykotischer Prophylaxe, in diesem Fall mit Posaconazol, kommt.

In 70 Prophylaxezeiträumen (97,2%) trat sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitprophylaxe mit Posaconazol keine Durchbruchinfektion auf.

Innerhalb zweier Zeiträume der Posaconazolprophylaxe (2,8%) kam es zu einer Durchbruchinfektion unter laufender Posaconazolgabe. Bei einer Patientin wurde in einem geschwollenen Lymphknoten submental *Geotrichum candidum* gesichert („proven“), der zweite Patient hatte eine pulmonale Aspergillose („probable“) entwickelt. Bei beiden Patienten waren unmittelbar vor Ausbruch der invasiven Pilzerkrankung der Posaconazolserumspiegel bestimmt worden. Mit 196 ng/ml und 212 ng/ml lag bei beiden Patienten der Serumspiegel von Posaconazol deutlich unter der Sollwertgrenze von 500 ng/ml.

Unter Posaconazol als Prophylaxe trat ein Todesfall (1,4%) auf, der dem Fortschreiten der Grunderkrankung geschuldet war.

Betrachtet man nun die Serumspiegel aller Patienten einzeln, so fällt auf, dass es immer wieder zu Serumspiegeln unter dem Zielbereich von 500 ng/ml kam. Bei den beiden vorliegenden Durchbruchinfektionen lag der Wert sogar unter der Hälfte des erstrebten Wertes, also unter 250 ng/ml. Deshalb wurde untersucht in wie vielen Zeiträumen es mindestens einen gemessenen Serumposaconazolspiegel unter 250 ng/ml gab.

In 58 Episoden wurden Serumkonzentrationen von Posaconazol bestimmt. Davon traten in 38 Zeiträumen (65,5%) keine Werte unter 250 ng/ml auf. In 20 Episoden (34,5%) wurden Posaconazolkonzentrationen von <250 ng/ml im Serum gemessen. In zwei (10%) der 20 Episoden mit Spiegeln unter 250 ng/ml trat eine Durchbruchinfektion auf. In keiner (0%) der 38 Episoden mit durchgängig Posaconazolkonzentrationen über 250 ng/ml kam es zu einer invasiven Pilzerkrankung.

Es besteht statistisch keine signifikant höhere Rate an Durchbruchinfektionen, wenn mindestens ein Posaconazolwert <250 ng/ml ist ( $p = 0,115$ ). Es zeichnet sich jedoch

klar ein Trend dazu ab, dass das Risiko für eine invasive Pilzerkrankung steigt, wenn ein Wert der Posaconazolkonzentration unter 250 ng/ml liegt.

In Tabelle 10 ist die dem Chi-Quadrat-Test zu Grunde liegende Kreuztabelle zu sehen.

**Tabelle 10:** Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test zur Risikoberechnung

<b>p = 0,115</b>		Durchbruchinfektion		<b>Gesamt</b>
		ja	nein	
POK	mindestens einmal <250 ng/ml Anzahl (%)	<b>2</b> 10%	<b>18</b> 90%	<b>20</b> 100%
	nie <250 ng/ml Anzahl (%)	<b>0</b> 0%	<b>38</b> 100%	<b>38</b> 100%
<b>Gesamt</b> Anzahl (%)		<b>2</b> 3,4%	<b>56</b> 96,6%	<b>58</b> 100%

### 5.4.3 Laborparameter

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden einige Laborwerte genauer untersucht. So wurden jeweils der Wert von Kreatinin, ALAT und Gesamtbilirubin bei Beginn und am Ende der Prophylaxe mit Posaconazol sowie der maximale Wert während des Prophylaxezeitraumes bestimmt. Bei Albumin wurden der Anfangs- und Endwert sowie der niedrigste Wert unter Posaconazolprophylaxe evaluiert. Diese Werte wurden miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede überprüft.

#### 5.4.3.1 ALAT

Vergleicht man die Werte der ALAT zu Beginn der Prophylaxe mit Posaconazol mit den Werten am Ende des Prophylaxezeitraumes so ergibt sich mit  $p = 0,391$  kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz dazu sind die ALAT-Werte am Beginn und Ende der Posaconazolprophylaxe jeweils signifikant niedriger (jeweils  $p = 0,001$ ) als der maximal gemessene Wert unter Posaconazol.

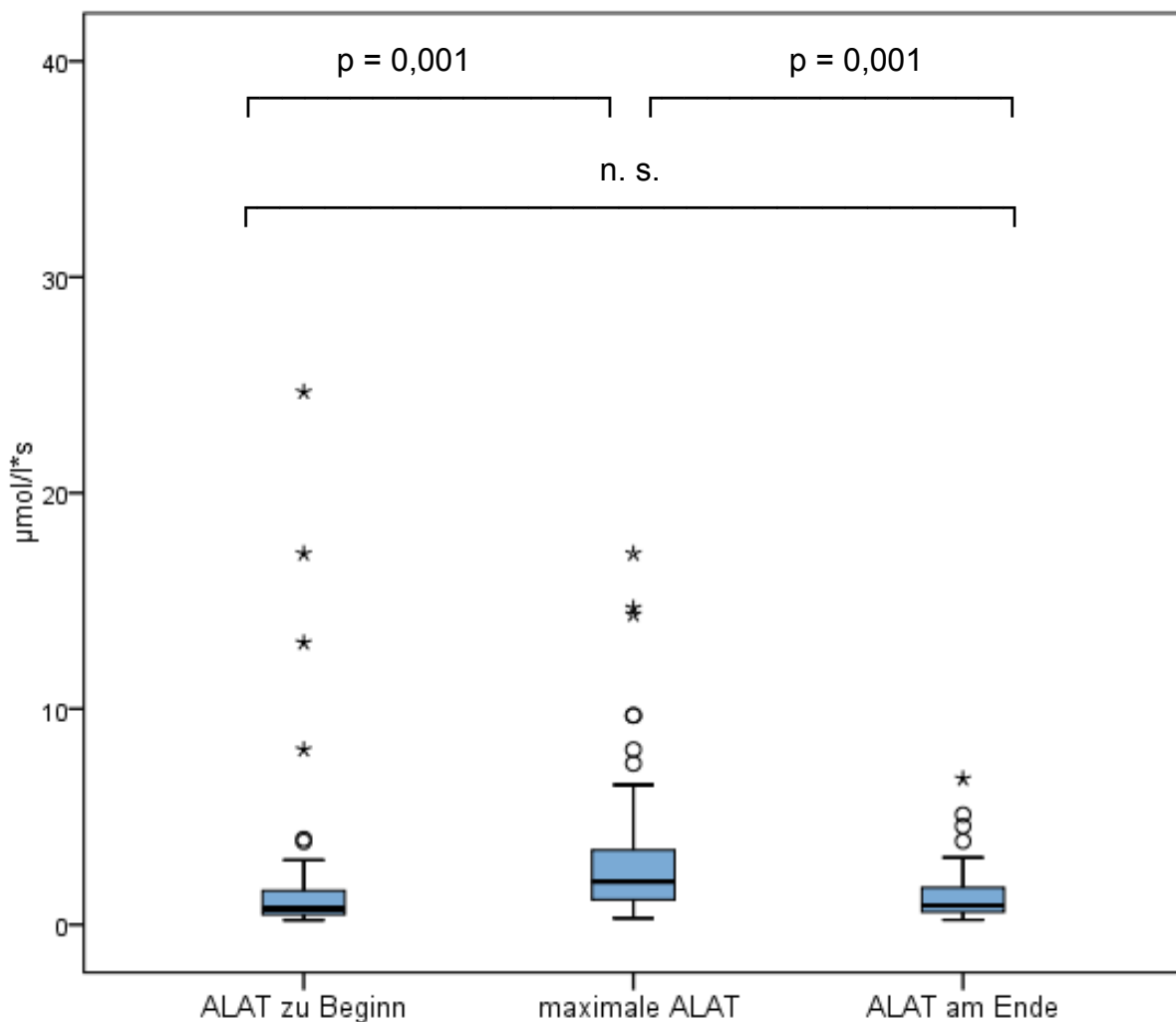
Betrachtet man die Werte zu den einzelnen Zeitpunkten genauer, ergibt sich daraus folgende Häufigkeitsverteilung.

Der Referenzbereich der ALAT-Werte liegt bei  $0,18 - 0,5 \mu\text{mol/l*s}$ .

Der Median der ALAT zu Beginn der Posaconazolprophylaxe liegt bei  $0,74 \mu\text{mol/l*s}$ , der minimale Wert bei  $0,20 \mu\text{mol/l*s}$  und der maximale Wert bei  $24,68 \mu\text{mol/l*s}$ . Bei

den maximal gemessenen ALAT-Werten unter Posaconazolgabe liegt der Median bei 1,99  $\mu\text{mol/l*s}$ , der minimale Wert bei 0,29  $\mu\text{mol/l*s}$  und der höchste Wert bei 38,34  $\mu\text{mol/l*s}$ . Am Ende des Prophylaxezeitraumes liegt der Median der gemessenen ALAT-Werte bei 0,89  $\mu\text{mol/l*s}$ , der minimale Wert bei 0,22  $\mu\text{mol/l*s}$  und der maximale bei 38,34  $\mu\text{mol/l*s}$ .

Abbildung 9 zeigt graphisch die Verteilung der ALAT-Werte zu den drei definierten Zeitpunkten.



**Abbildung 9:** Verteilung der ALAT-Werte an den definierten Zeitpunkten als Boxplot dargestellt. Die Einheit der Werte ist  $\mu\text{mol/s*I}$ .

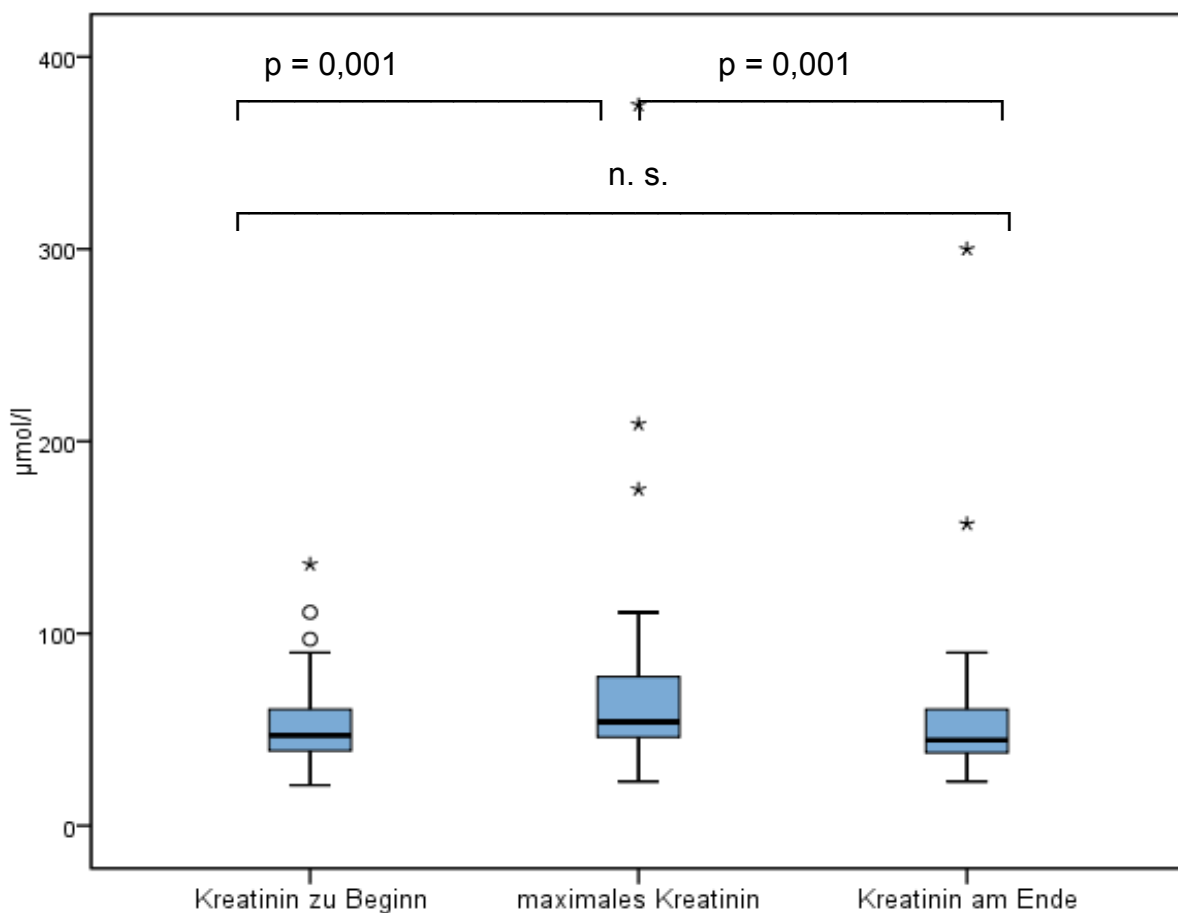
#### 5.4.3.2 Kreatinin

Die Kreatininwerte wurden ebenfalls jeweils zu Beginn und Ende des Prophylaxezeitraumes mit Posaconazol bestimmt und der jeweils maximale Wert unter Therapie herausgesucht. Der Referenzbereich des Kreatinins ist definiert bei

35 – 88  $\mu\text{mol/l}$ . Beim Vergleich der Kreatininwerte zu Prophylaxebeginn und an deren Ende ergibt sich mit  $p = 0,937$  kein signifikanter Unterschied. Bei der Gegenüberstellung der Kreatininwerte am Anfang der Posaconazolprophylaxe und der maximalen Werte, zeigen sich die maximal gemessenen Werte signifikant höher mit  $p = 0,001$ . Ebenso sind die Kreatininwerte am Ende der Posaconazolgabe im Vergleich mit den maximal gemessenen Werte signifikant niedriger bei  $p = 0,001$ .

Sieht man sich die Verteilung der Werte innerhalb der Gruppe an, betrug der Median bei den zu Beginn der Prophylaxe gemessenen Werten  $47\mu\text{mol/l}$ , das Minimum 21  $\mu\text{mol/l}$  und das Maximum 136  $\mu\text{mol/l}$ . Beim maximal gemessenen Kreatinin ist der Median 54  $\mu\text{mol/l}$ , der minimale Wert 23  $\mu\text{mol/l}$  und der maximale 375  $\mu\text{mol/l}$ . Am Ende des Prophylaxezeitraumes liegen die Kreatininwerte im Median bei 44,5  $\mu\text{mol/l}$ , minimal bei 23  $\mu\text{mol/l}$  und maximal bei 300  $\mu\text{mol/l}$ .

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Kreatininwerte an den drei definierten Messpunkten graphisch.



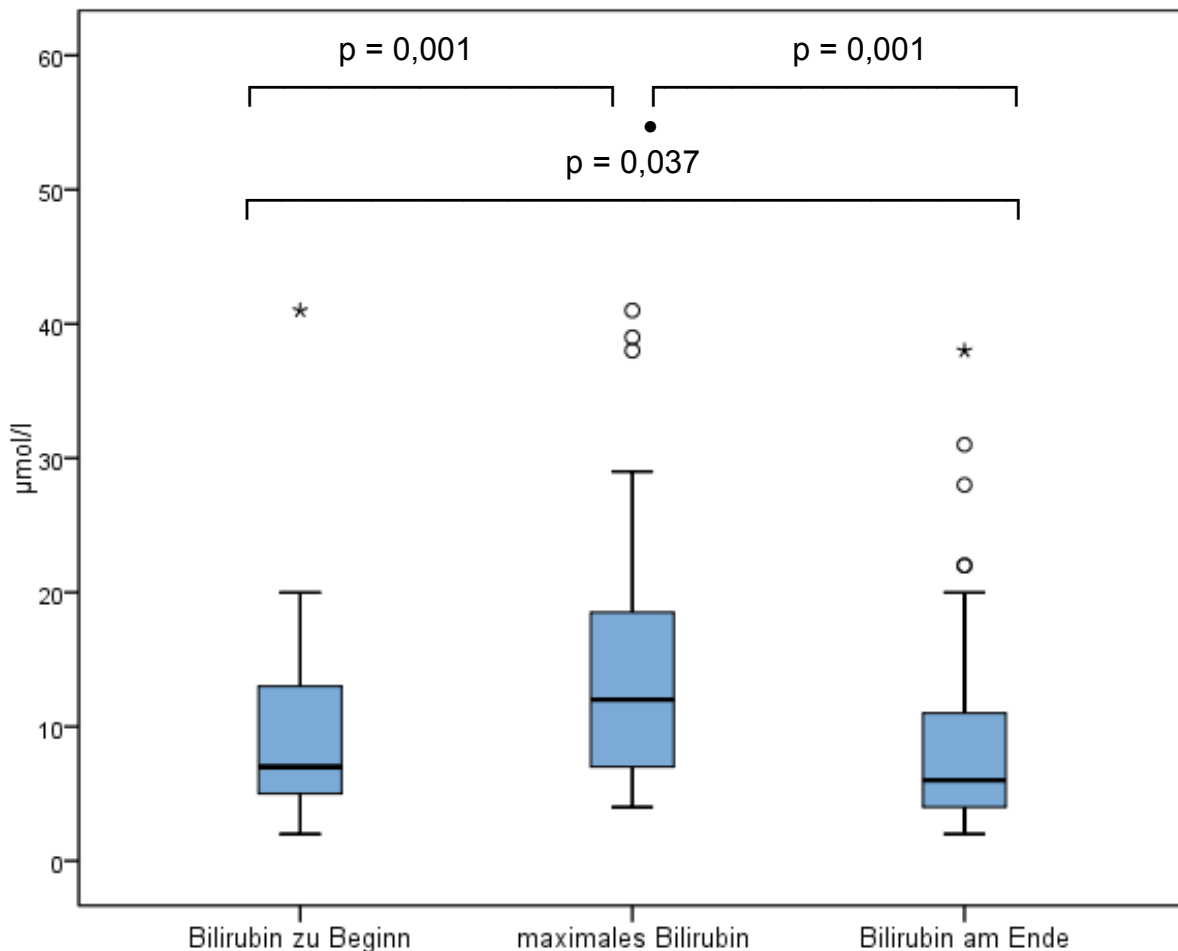
**Abbildung 10:** Boxplot mit der Verteilung der Kreatininwerten an Beginn und Ende der Posaconazolprophylaxe sowie der maximal gemessene Wert unter Prophylaxe. Die Einheit ist  $\mu\text{mol/l}$ .

#### 5.4.3.3 Gesamtbilirubin

Es wurden wieder zu drei definierten Zeitpunkten die Werte des Gesamtbilirubins bestimmt: am Beginn und am Ende der Posaconazolprophylaxe und der maximale Wert unter Prophylaxe. Der Referenzbereich liegt bei 0 – 8,6  $\mu\text{mol/l}$ . Vergleicht man die Bilirubinwerte zu Beginn und Ende der Prophylaxe mit Posaconazol und den maximal gemessenen Wert unter Prophylaxe jeweils untereinander, ergibt sich bei jeder Paarung ein signifikanter Unterschied. Beim Vergleich von Anfangs- und Endwerten sind mit  $p = 0,037$  die Anfangswerte signifikant höher als die am Ende der Posaconazolgabe. Stellt man die maximalen Bilirubinwerte den Ausgangswerten gegenüber, sind die maximalen Werte mit  $p = 0,001$  signifikant höher. Bei der Berechnung des signifikanten Unterschieds zwischen den maximalen Bilirubinwerten und den Endwerten sind bei  $p = 0,001$  die Endwerte signifikant niedriger als die maximal gemessenen Werte.

Am Messpunkt zu Beginn der Gabe von Posaconazol betrug der mediane Bilirubinwert 7  $\mu\text{mol/l}$ , der minimale Wert 2  $\mu\text{mol/l}$  und der maximale 55  $\mu\text{mol/l}$ . Bei den maximal gemessenen Bilirubinwerten während der Posaconazolprophylaxe war der Median 12  $\mu\text{mol/l}$ , das Minimum 4  $\mu\text{mol/l}$  und das Maximum 55  $\mu\text{mol/l}$ . Betrachtet man die Werte am Ende der Prophylaxe zeigten sich die Bilirubinwerte im Median bei 6  $\mu\text{mol/l}$ , minimal bei 2  $\mu\text{mol/l}$  und maximal bei 38  $\mu\text{mol/l}$ .

In Abbildung 11 sieht man die Verteilung der Gesamtbilirubinwerte zu Beginn der Posaconazolprophylaxe, am Ende des Prophylaxezeitraumes und zum Zeitpunkt der maximalen Werte graphisch als Boxplot dargestellt.



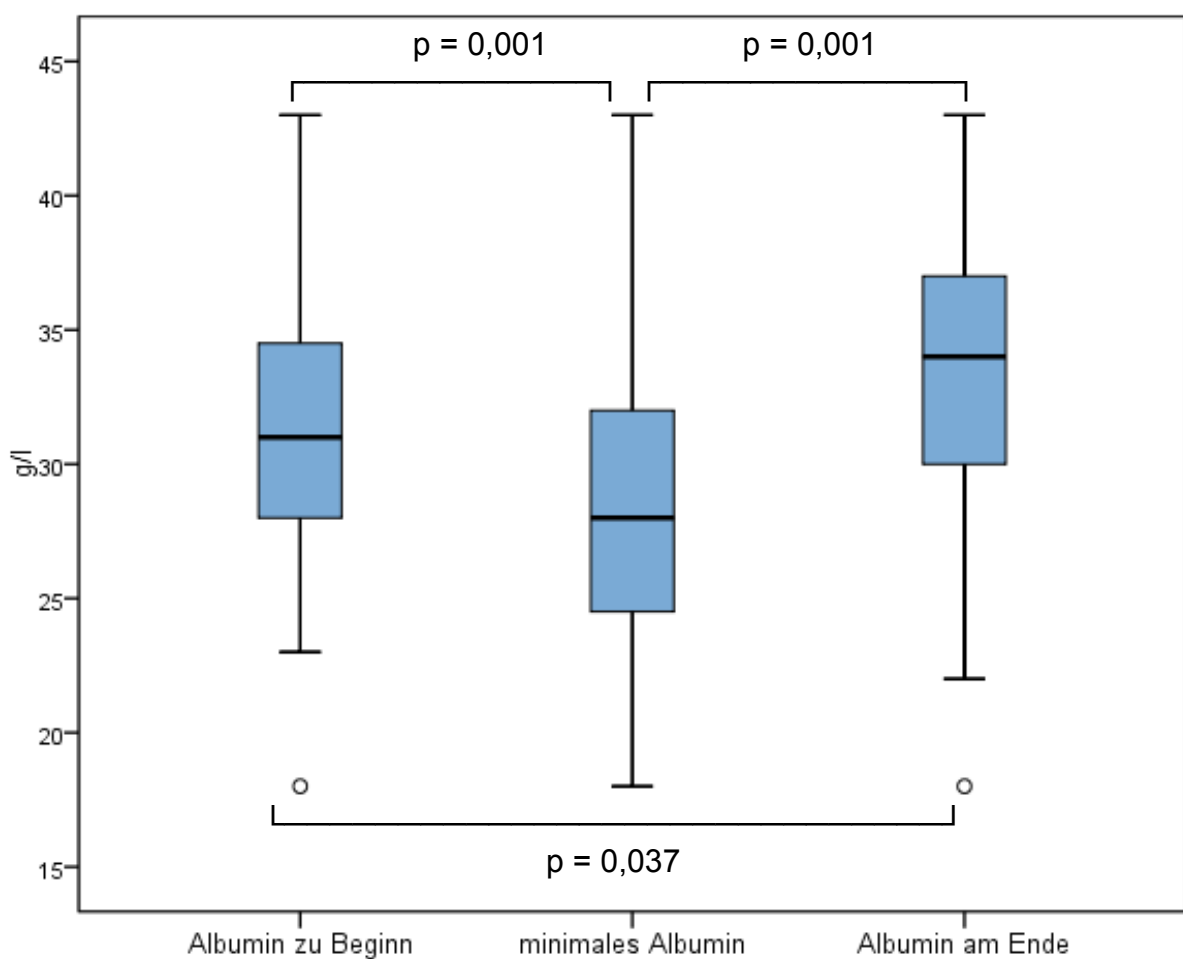
**Abbildung 11:** Boxplot zur Verteilung der Bilirubinwerte an Anfang und Ende der Posaconazolprophylaxe und zum Zeitpunkt des höchsten Wertes unter der Prophylaxe mit Posaconazol. Die Maßeinheit ist µmol/l.

#### 5.4.3.4 Albumin

Wie bei den bereits abgehandelten Laborparametern wurde der Albuminwert auch zu drei Zeitpunkten bestimmt: am Anfang und Ende der Posaconazolprophylaxe und der minimal gemessene Wert während des Prophylaxezeitraumes. Der Referenzbereich lag bei 33 – 53 g/l. Die statistische Auswertung ergab, dass sich die Werte im paarweisen Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitpunkten jeweils signifikant unterscheiden. Dabei liegen bei der Paarung Albumin am Beginn und am Ende der Posaconazolprophylaxe mit  $p = 0,001$  die Albuminwerte zu Beginn der Prophylaxe signifikant niedriger als am Ende. Beim Vergleich der Albuminwerte zu Beginn der Prophylaxe und den minimal aufgetretenen Werten unter Posaconazol waren die minimalen Werte signifikant niedriger ( $p = 0,001$ ). Ebenso lagen die minimal gemessenen Werte signifikant unter den Endwerten des Albumin ( $p = 0,001$ ).

Betrachtet man die Werte der einzelnen Zeitpunkte, so betrug der Albuminwert zu Beginn der Posaconazolprophylaxe median 31 g/l, minimal 18 g/l und maximal 43 g/l. Bei den unter Posaconazolprophylaxe gemessenen niedrigsten Albuminwerten befand sich der Median bei 28 g/l, das Minimum bei 18 g/l und das Maximum bei 43 g/l. Am Ende der Prophylaxe waren die Albuminwerte median 34 g/l, minimal 18 g/l und maximal 43 g/l.

Die Verteilung der einzelnen Albuminwerte an den drei definierten Zeitpunkten Anfang, Ende und Minimalwert der Posaconazolprophylaxe wird in Abbildung 12 graphisch dargestellt.



**Abbildung 12:** Graphische Darstellung der Albuminwerte an Anfang und Ende der Posaconazolprophylaxe, sowie zum Zeitpunkt des kleinsten Wertes unter Posaconazol. Die Einheit ist g/l.

Eine Übersicht über die verschiedenen Laborwertveränderungen von ALAT, Kreatinin, Gesamtbilirubin und Albumin findet sich in Tabelle 11. Dort sind ausgehend vom oberen Grenzwert der Laborparameter ALAT, Kreatinin und

Gesamtbilirubin die Anzahl der Proben angegeben, die eine zweifache bzw. dreifache Erhöhung des Referenzwertes überschritten haben. Beim Albumin ist Zahl der Laborproben genannt, die unter dem 0,75-fachen bzw. 0,5-fachen unteren Grenzwert lagen.

**Tabelle 11:** Übersicht über den Anteil der Laborwerte von ALAT, Kreatinin und Bilirubin über dem 2-fachen bzw. 3-fachen oberen Grenzwert, sowie der Albuminwerte unterhalb des 0,75-fachen und 0,5-fachen unteren Grenzwertes.

<b>Anstieg Laborparameter</b>		n = 72 (%)
<b>ALAT</b> (0,18 - 0,5 µmol/l*s)		
vor Posaconazolprophylaxe		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		7 (9,7%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		19 (26,4%)
maximale ALAT unter Posaconazol		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		14 (19,4%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		45 (62,5%)
am Ende der Posaconazolprophylaxe		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		10 (13,9%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		21 (29,2%)
<b>Kreatinin</b> (33 - 88 µmol/l)		
vor Posaconazolprophylaxe		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		0 (0%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		0 (0%)
maximales Kreatinin unter Posaconazol		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		1 (1,4%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		1 (1,4%)
am Ende der Posaconazolprophylaxe		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		0 (0%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		1 (1,4%)
<b>Gesamtbilirubin</b> (0 - 8,6 µmol/l)		
vor Posaconazolprophylaxe		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		5 (6,9%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		3 (4,2%)
max. Gesamtbilirubin unter Posaconazol		
≥ 2,0 x oberer Grenzwert		13 (18,1%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert		9 (12,5%)



am Ende der Posaconazolprophylaxe	
≥ 2,0 x oberer Grenzwert	3 (4,2%)
≥ 3,0 x oberer Grenzwert	3 (4,2%)
<b>Albumin</b> (33 - 55 g/l)	
vor Posaconazolprophylaxe	
≤ 0,75 x unterer Grenzwert	5 (6,9%)
≤ 0,50 x unterer Grenzwert	0 (0%)
min. Albumin unter Posaconazol	
≤ 0,75 x unterer Grenzwert	18 (25%)
≤ 0,50 x unterer Grenzwert	0 (0%)
am Ende der Posaconazolprophylaxe	
≤ 0,75 x unterer Grenzwert	5 (6,9%)
≤ 0,50 x unterer Grenzwert	0 (0%)

### 5.5 Einfluss von Protonenpumpenhemmern auf den Posaconazolserumspiegel

Posaconazol wird nach seiner oralen Aufnahme im Magen resorbiert. Die Resorptionsquote steigt nachweislich mit zunehmend saurem Milieu im Magen. Da Protonenpumpenhemmer (PPI) die Bildung von Magensäure hemmen und damit der pH-Wert des Magens ansteigt, stellte sich die Frage, ob die Patienten, die Posaconazol in Kombination mit PPI bekamen, im Median einen signifikant niedrigeren Posaconazolserumspiegel aufwiesen als Patienten ohne PPI. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden in 58 Prophylaxezeiträumen (80,6%) regelmäßig die Serumspiegel kontrolliert. Davon wurde in 46 Zeiträumen (79,3%) eine Kombination aus Posaconazol und PPI verabreicht. Es wurden dabei 205 Serumkonzentrationen von Posaconazol bestimmt. In zwölf Episoden (20,7%) gab es keine PPI als Komedikation zu Posaconazol. Dabei wurde bei 67 Proben der Posaconazolspiegel bestimmt. Bei den 46 Zeiträumen mit PPI lag der mediane Posaconazolserumspiegel bei 680 ng/ml (<100 ng/ml [min.] bis 3398 ng/ml [max.]), bei den zwölf Episoden ohne PPI bei 766 ng/ml (<100 ng/ml [min.] bis 2146 ng/ml [max.]). Die statistische Berechnung ergab keinen signifikanten Unterschied der Serumspiegel zwischen den Patienten mit Posaconazol und PPI und Patienten mit Posaconazol ohne PPI. Dabei war  $p = 0,272$ .

## **5.6 Erfolgreiche Therapie invasiver Pilzkrankungen mit Posaconazol**

Die Gruppe der Patienten, die Posaconazol als Therapie erhalten haben, wird im Folgenden noch einmal genauer betrachtet. Nach EORTC-Kriterien waren vier (57,1%) der invasiven Pilzkrankungen der Kategorie „probable“ und drei (42,9%) der Kategorie „possible“ zuzuordnen.

Bei drei (42,9%) Pilzkrankungen konnte keine Spezifizierung der Erreger erfolgen. Die Erkrankung wurde in zwei Fällen (28,55%) von *Aspergillus* spp. und in weiteren zwei Fällen (28,55%) von *Candida* spp..

Die Therapie mit Posaconazol erfolgte bei drei Patienten (42,9%) als Kombinationstherapie mit liposomalem Amphotericin B. In allen drei Fällen wurde die Therapie nach kurzer Zeit auf eine Monotherapie mit Posaconazol umgestellt. Zwei Patienten (28,55%) erhielten eine Kombination von Posaconazol und Caspofungin, weitere zwei (28,55%) eine Posaconazol-Monotherapie.

Das Ansprechen der antimykotischen Therapie lag bei 100%. Bei sechs Patienten (85,7%) zeigte sich ein komplettes und bei einem Patienten (14,3%) ein partielles Ansprechen.

Das Gesamtüberleben bei Therapieende betrug 100%.

Im Folgenden wird die erfolgreiche Therapie einer invasiven Pilzkrankung mit Posaconazol bei den sieben Patienten der Therapiegruppe detailliert erläutert.

### **5.6.1 Fallbericht 1**

Wir berichten über einen vierjährigen Jungen, bei dem die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie (c-ALL) gestellt wurde. Die Behandlung erfolgte nach dem ALL-BFM 2000-Protokoll. Im Protokoll I, Phase 1 war es zu einer Infektion mit H1N1-Influenza-Viren mit Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz gekommen. Im Protokoll I, Phase 2 am Tag 63 nach viermaliger Gabe von Cytarabin kam es in der seit 17 Tagen bestehenden Aplasie zum Fieberanstieg und Verschlechterung des klinischen Allgemeinzustandes. Die paraklinischen Entzündungsparameter stiegen an, das CrP erreichte maximal 65 mg/l. Eine breitgefächerte antibiotische Therapie mit Meropenem, Teicoplanin und Ciprofloxacin wurde begonnen. Da unter genannter Therapie keine klinische Besserung eingetreten war, erfolgte die CT des Thorax. Dabei zeigte sich ein solitärer Entzündungsherd im linken

Lungenoberlappen, der sich dringend verdächtig auf eine invasive Pilzerkrankung darstellte. Es erfolgte die antimykotische Therapie mit Posaconazol oral und liposomalem Amphotericin B (5 mg/kg KG/d) intravenös. Posaconazol wurde in der Dosierung 16 mg/ kg KG/d in vier Einzeldosen verabreicht. Mehrfache Pilzserologien waren durchweg negativ. Nach EORTC-Kriterien lag damit eine „possible“ (mögliche) invasive Pilzerkrankung vor. erhöht. Unter der genannten antimykotischen Therapie trat eine rasche Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die paraklinischen Entzündungsparameter waren rückläufig. Zwölf Tage nach Therapiebeginn wurde im Ultraschall des Abdomens eine neu aufgetretene Nephropathie mit vergrößerten Nieren und verwaschener Mark-Rinden-Differenzierung diagnostiziert. Da dies als Nebenwirkung des liposomalen Amphotericin B gewertet wurde, wurde dies durch Caspofungin intravenös (64 mg/m<sup>2</sup>) ersetzt. Unter dieser Therapie kam es zu keinen weiteren unerwünschten Nebenwirkungen. Weiteren zwei Wochen später, erfolgte eine Kontroll-CT des Thorax. Dort zeigte sich eine Größenregredienz des pilztypischen Befundes im linken Lungenoberlappen. Daraufhin wurde die Caspofungin-Gabe beendet und Posaconazol als Monotherapie fortgeführt. Die Dosierung wurde auf 12 mg/kg KG/d, verteilt auf drei Einzelgaben, gesenkt. In einer weiteren Computertomographie des Thorax drei Monate nach Diagnosestellung zeigte sich ein nunmehr unauffälliger Befund der linken Lunge. Die Gegenüberstellung der radiologischen Befunde vor und nach Therapie mit Posaconazol ist den Abbildungen 13 und 14 ersichtlich. Die Therapie mit Posaconazol konnte nach 123 d beendet werden. Über den gesamten Therapiezeitraum erfolgten regelmäßige Bestimmungen des Posaconazolspiegels im Serum. Diese befanden sich im Median bei 1312 ng/ml (327 ng/ml – 1502 ng/ml).



**Abbildung 13:** Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT des Thorax des Patienten. Im linken dorsalen Oberlappen befindet sich eine unscharf begrenzte rundliche Läsion, die dringend verdächtig auf eine angioinvasive Pilzerkrankung ist (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 14:** Gleicher Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT der Lunge des Patienten. Nach 3-monatiger antimykotischer Therapie mit Posaconazol ist der Herdbefund im linken dorsalen Oberlappen nicht mehr nachweisbar (schwarzer Pfeil).

### 5.6.2 Fallbericht 2

Vorgestellt wird eine 3,5-jährige Patientin mit akuter lymphoblastischer Leukämie (c-ALL, ZNS positiv). Die Behandlung erfolgte nach dem AIEOP-BFM ALL 2009-Protokoll und die Randomisierung als Prednisolon-good-Responder in den Kontrollarm mit vier Gaben Daunorubicin. Im Protokoll IA kam es nach der 2. PEG-Asparaginase-Gabe zur akuten Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patientin. Neben einer ausgeprägten Mukositis und Fieber zeigte sich ein CrP-Anstieg auf maximal 54 mg/l. Es bestanden zu diesem Zeitpunkt normwertige Leukozytenwerte. Die vorangegangene Aplasie war bereits seit zwei Wochen überwunden. Eine antibiotische Therapie erfolgte mit Meropenem und Teicoplanin, eine antimykotische preemptive Therapie mit liposomalem Amphotericin B intravenös (2,8 mg/kg KG/d). In der CT des Thorax zeigten sich streifige pneumonische Infiltrate

und rundliche Herde im rechten Lungenflügel, die vereinbar mit einer Pilzpneumonie waren. Die regelmäßig bestimmten Pilzserologien auf Candida- und Aspergillus-Antigen waren durchweg negativ. Nach EORTC-Kriterien lag damit eine „possible“ invasive Pilzinfektion vor. Der klinische Zustand besserte sich unter oben genannter Therapie nicht. Die Patientin hatte weiterhin Fieber und die paraklinischen Entzündungswerte waren erhöht. Vier Wochen nach Diagnosestellung erfolgte daraufhin eine Kontroll-CT des Thorax. Dabei zeigte sich eine Befundprogredienz mit Größenzunahme der vorbeschriebenen Befunde und neu aufgetretenen rundlichen Verdichtungsherden. Aufgrund des radiologischen Befundes wurde die antimykotische Therapie um Posaconazol erweitert. Die Dosierung erfolgte mit 16 mg/kg KG/d, verteilt auf vier Einzelgaben. Darunter besserte sich der klinische Zustand zunehmend und die paraklinischen Entzündungsparameter waren rückläufig. Deshalb wurde weitere sechs Wochen nach Therapiebeginn mit Posaconazol die Therapie mit liposomalem Amphotericin B beendet und Posaconazol als Monotherapie fortgeführt, allerdings mit einer Dosisanpassung auf 20 mg/kg KG/d. Es wurden regelmäßig die Posaconazol-Serumkonzentrationen bestimmt, welche im Median 1120 ng/ml (313 ng/ml – 1468 ng/ml) betrugen. Eine Kontroll-CT des Thorax einen Monat nach Beginn der Posaconazolmonotherapie ergab eine Befundregredienz mit nunmehr residualen Veränderungen. Der Vergleich der CT-Thorax Bilder vor der Therapie mit Posaconazol und nach einem Monat Monotherapie mit Posaconazol ist in den Abbildungen 15 – 19 dargestellt. Die antimykotische Therapie mit Posaconazol konnte ohne das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nach 177 d beendet werden.



**Abbildung 15:** Niedrigdosis-CT des Thorax der Patientin vor Gabe von Posaconazol. Im rechten Oberlappen befindet sich ein abgrenzbarer Herdbefund mit Randunschärfe, welcher verdächtig auf eine angioinvasive Pilzerkrankung der Lunge ist (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 16 :** Gleicher Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT des Thorax der Patientin. Nach einmonatiger Posaconazolmonotherapie ist der Herdbefund im rechten Oberlappen rückläufig (schwarzer Pfeil)



**Abbildung 17:** Ausschnitt aus der Niedrigdosis-CT des Thorax vor Posaconazoltherapie. Im rechten Mittellappen der Lunge zeigt sich ein flächiges pneumonisches Infiltrat mit positivem Bronchopneumogramm (schwarzer Pfeil).



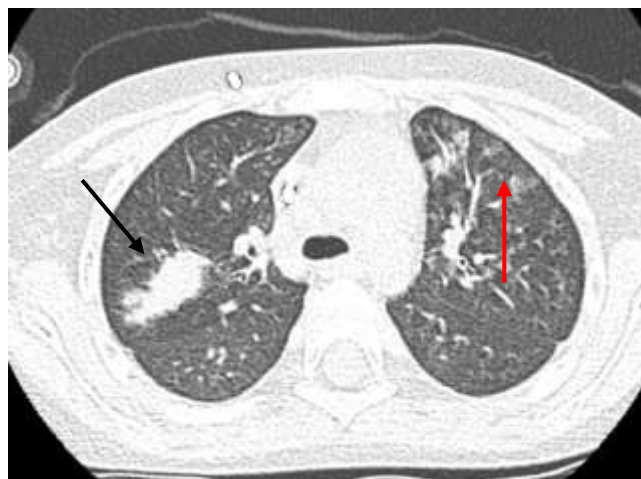
**Abbildung 18:** Gleicher Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT des Thorax. Nach einmonatiger Monotherapie mit Posaconazol ist das flächige pneumonische Infiltrat im rechten Lungenmittellappen etwas regredient (schwarzer Pfeil).

### 5.6.3 Fallbericht 3

Es wird von einem vierjährigen Jungen berichtet. Die Erstdiagnose einer c-ALL (TEL/AML1 negativ, BCR/ABL negativ, MLL/F4 negativ, ZNS negativ) wurde bei ihm im Alter von drei Jahren gestellt. Die Behandlung erfolgte nach dem ALL-BFM-2000 Protokoll in der mittleren Risikogruppe. Sie konnte ohne größere infektiologische Komplikationen durchgeführt werden. Danach erhielt der Patient eine Dauertherapie mit Methotrexat und Mercaptopurin. Darunter trat ein isoliertes Knochenmarkrezidiv auf. Daraufhin wurde mit der Rezidivbehandlung nach dem ALL-REZ-BFM 2002 Protokoll begonnen. Die Einteilung erfolgte in den S3/4 mit inbegriffener HSZT. Nach dem ersten Chemotherapieblock, dem F1-Block (Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Erwinase und einmalig Triple-LP) und in der darauf folgenden kurzen Aplasie kam es zum Fieberanstieg. Weder in Blut- noch in Urinkulturen konnte ein Erreger nachgewiesen werden. Eine breitgefächerte antibiotische Therapie mit Meropenem, Clarithromycin, Tobramycin und Teicoplanin sowie die antimykotische Prophylaxe mit Posaconazol wurde begonnen. Der im Posaconazol-Monitoring gemessene Serumspiegel von 212 ng/ml war jedoch deutlich unter dem Sollwert von 500 ng/ml. Nach Erholung der Leukozytenwerte wurde die Chemotherapie mit dem F2-Block (Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, Erwinase und einmalig Triple-LP) trotz weiter bestehenden Fiebers fortgeführt, da im Knochenmark noch 19% Blasten zu verzeichnen waren. Kurz nach Gabe der Chemotherapie kam es zu einem fieberfreien Intervall von zehn Tagen. Danach befand sich der Patient für 22 Tage in der Aplasie. Bei erneutem Fieberanstieg trat klinisch ein schwerer Husten, der zu einem zusätzlichen Sauerstoffbedarf mit 1 l/min O<sub>2</sub> über eine Nasensonde führte, auf. Paraklinisch stieg das CrP auf Werte bis 188 mg/l. In der CT-Thorax zeigten sich multiple, kleinknotige Verdichtungen in allen Lungensegmenten, die randständig betont waren, mit beginnender Konsolidierung. Der Befund war mit einer Pilzpneumonie vereinbar. Daraufhin wurde die bereits bestehende Gabe von Posaconazol von 20 mg/kg KG/d auf 30 mg/kg KG/d erhöht bei zweimaliger Gabe. Es erfolgte eine engmaschige Überwachung der Posaconazolserumspiegel, der sich nun immer im Zielbereich von >500 ng/ml zeigte. Der Serumspiegel lag im Median bei 1843 ng/ml (833ng/ml bis 3398 ng/ml). Zusätzlich wurde die antimykotische Therapie um eine tägliche Gabe von Caspofungin intravenös (50mg/m<sup>2</sup>) erweitert. In der zur Diagnosesicherung durchgeführten Bronchoskopie mit BAL konnte mittels

PCR in der Spülflüssigkeit Pilz-DNA gefunden werden. Eine Sequenzierung der DNA gelang nicht. Ebenso war der Galaktomannantest zur Bestimmung des Aspergillus-Antigens mit 4,5 positiv (positiv  $>0,5$ ). Damit erfüllt der Patient nach EORTC die Kriterien einer „probable“ (wahrscheinlichen) invasiven Pilzerkrankung. Unter oben genannter Therapie kam rasch zur Fieberfreiheit, die Sauerstoffbedürftigkeit verschwand und die paraklinischen Entzündungswerte waren rückläufig, während sich die Blutbildwerte erholten. Bereits 16 Tage nach Beginn der antimykotischen Therapie wurde die Chemotherapie entsprechend dem R2-Block (Dexamethason, Thioguanin, Vindesin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Daunorubicin, Erwinase und einmalig Triple-LP) fortgeführt. Die Chemotherapie konnte im Verlauf ohne weitere infektiologisch bedingte Komplikationen beendet werden. Die im Anschluss an die Chemotherapie allogene HSZT wurde erfolgreich abgeschlossen. Vor der HSZT wurde die Therapie mit Posaconazol beendet. Die Gabe von Caspofungin wurde weitergeführt.

In der Kontroll-CT des Thorax sechs Wochen nach Diagnosestellung war eine deutliche Regredienz der pilztypischen Herde in der Lunge sichtbar, in der CT sechs Monate nach Therapiebeginn eine komplette Regredienz der Aspergilloseherde bis auf einen kavernösen Restbefund. In den Abbildungen 19 – 22 sind die CT-Thorax Befunde bei Diagnosestellung und nach sechsmonatiger antimykotischer Therapie dargestellt.



**Abbildung 19:** Niedrigdosis-CT der Lunge des Patienten bei Diagnosestellung mit ausgedehnten Veränderungen. Es zeigten sich große, unscharf begrenzte rundliche Verdichtungen im rechten Oberlappen (schwarzer Pfeil) und diskrete subpleurale Veränderungen mit Milchglasstrübungen und nodulären Verdichtungen (roter Pfeil).





**Abbildung 20:** Gleicher Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT des Patienten nach sechsmonatiger antimykotischer Therapie mit Posaconazol und Caspofungin. Der große Herd mit rechten Oberlappen hatte sich zurückgebildet. Es verblieben nur eine kleine zystoide Struktur und narbige Verdichtungen (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 21:** Ausschnitt aus der gleichen Niedrigdosis-CT des Thorax bei Diagnosestellung. Im rechten Mittellappen der Lunge zeigten sich Konsolidierungsareale mit teils positivem Bronchopneumogramm (schwarzer Pfeil).

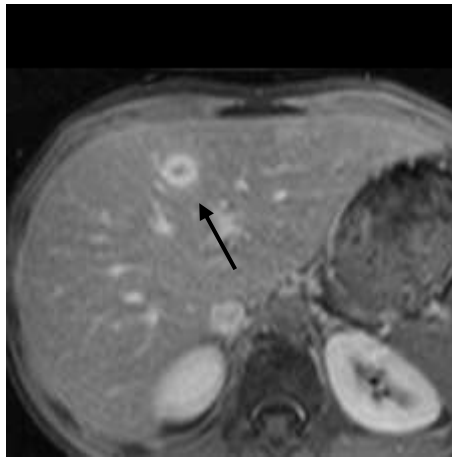


**Abbildung 22:** Gleicher Ausschnitt aus einer Niedrigdosis-CT des Thorax nach sechsmonatiger antimykotischer Therapie. Es fanden sich nur noch streifig-narbige Residuen (schwarzer Pfeil).

#### 5.6.4 Fallbericht 4

Es wird über einen zehnjährigen Jungen mit der Diagnose einer Hochrisiko-ALL (Prednisolon-poor-Responder, keine Remission am Tag 33) berichtet. Die Therapie erfolgte nach dem ALL-BFM 2000-Protokoll. Am Ende von Protokoll I kam es in der zwölf-tägigen Aplasie zunächst zu Fieber, Blutdruckanstieg, Abgeschlagenheit und einem CrP-Anstieg bis max. 52 mg/l. Es zeigte sich ein Speicheldrüsenabszess, der sich mit Meropenem, Tobramycin und Teicoplanin beherrschen ließ. Eine antimykotische Prophylaxe erfolgte mit Caspofungin intravenös. Nach zunächst gebessertem Allgemeinzustand traten starke Bauchschmerzen und erneut Fieber auf. In der Sonographie des Abdomens stellten sich mehrere Leberherde, die dringend verdächtig auf eine invasive Pilzerkrankung waren, dar. Es folgte die CT-gestützte Punktion der genannten Leberherde. Eine positive Pilzkultur aus dem bei der Punktion gewonnenen Gewebe war nicht möglich. Ebenso zeigte sich eine PCR auf Aspergillus-Genom negativ. Mehrfach durchgeführte Pilzserologien waren ebenfalls durchweg negativ. Nach EORTC-Kriterien lag demnach eine „possible“ (mögliche) invasive Pilzerkrankung vor. Die antimykotische Therapie wurde zunächst mit liposomalem Amphotericin B (3,4 mg/kg KG/d) und Caspofungin (47 mg/m<sup>2</sup>) intravenös geführt. Nach dreiwöchiger Therapie wurde, aufgrund eines fehlenden Ansprechens und Befundprogredienz in der CT des Abdomen, die bis dato geführte antimykotische Therapie durch eine Monotherapie mit Posaconazol ersetzt. Die Dosierung lag bei 14 mg/kg KG/d verteilt auf zwei Einzeldosen. Es kam zu einer raschen Besserung des Allgemeinzustandes. Ebenso konnte in den Kontrollsonographien der Leber eine Größenregredienz der pilztypischen Befunde beobachtet werden. Die Chemotherapie konnte unter der Posaconazoltherapie zügig und ohne weitere größere Komplikationen fortgeführt werden. Nach vier Monaten wurde die Posaconazoltherapie beendet. Unerwünschte Nebenwirkungen traten zu keinem Zeitpunkt auf.

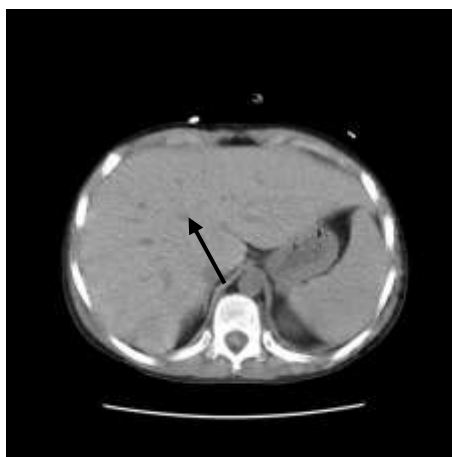
In den Abbildungen 23 – 25 sieht man einen pilztypischen Rundherd in der Leber zunächst bei Diagnosestellung, nach antimykotischer Therapie mit Caspofungin und Amphotericin B mit Befundprogredienz und komplett regredient nach Posaconazolmonotherapie.



**Abbildung 23:** Ausschnitt aus einer Abdomen- MRT. Im T1- gewichteten Bild nach KM-Gabe zeigt sich eine ringförmig kontrastmittelaufnehmende Raumforderung der Leber, die vereinbar mit einer invasiven Pilzerkrankung ist (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 24:** Ausschnitt aus einer Abdomen- CT. Trotz antimykotischer Therapie mit Caspofungin und liposomalem Amphotericin B Progredienz der ringförmig kontrastmittelaufnehmenden pilztypischen Raumforderung der Leber (schwarzer Pfeil).



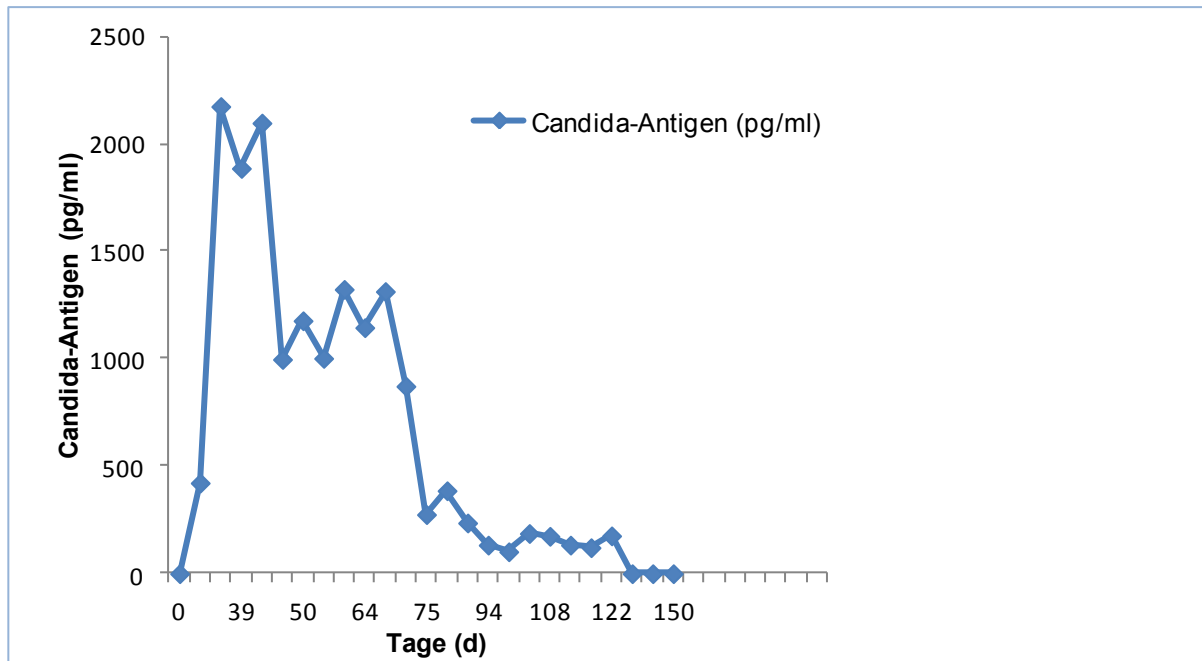
**Abbildung 25:** Ausschnitt des miterfassten Oberbauches aus einer nativen Thorax-CT. Nach viermonatiger Posaconazolmonotherapie ist im nativen Bild die entzündliche Läsion der Leber nicht mehr zu sehen (schwarzer Pfeil).

### 5.6.5 Fallbericht 5

Der Bericht erfolgt über einen siebenjährigen Jungen, bei welchem ein Nephroblastom der linken Niere im Stadium III diagnostiziert worden war. Die Chemotherapie erfolgte nach dem SIOP 2001/GPOH-Protokoll. Nach präoperativer Tumorruptur wurde die Tumornephrektomie und retroperitoneale Lymphknoten-Exstirpation links durchgeführt. Postoperativ fand eine Radiatio des gesamten Abdomen mit insgesamt 15 Gray (Gy) statt. 18 Monate nach Diagnosestellung wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Die Rezidivchemotherapie wurde gemäß dem SIOP 2001/ GPOH HR-Protokoll verabreicht, welches mit einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer HSZT endet. Nach dem vierten Block der Rezidivchemotherapie (Cyclophosphamid, Carboplatin und Etoposid), in welchem aufgrund einer beginnenden Tubulopathie der Niere Ifosphamid durch Cyclophosphamid ersetzt worden war, kam es in der 20-tägigen Aplasie zu Fieber bis 39° C ohne Ansprechen auf eine erweiterte antibiotische Gabe mit Meropenem, Teicoplanin und Ceftazidim. Deshalb wurde eine präemptive Therapie mit liposomalem Amphotericin B begonnen. Erst unter Prednisolon und sich erholenden Leukozytenwerten wurde der Patient fieberfrei. Doch bereits zehn Tage später kam es zu erneutem Fieberanstieg, schlechtem Allgemeinbefinden und Erhöhung des CrP bis 54 mg/l. In der daraufhin durchgeführten MRT zeigten sich fokale pilztypische Veränderungen in der Lunge und im Bereich der Leber und Milz. In der Serologie traten stark erhöhte Werte des Candida-Antigens (max. 2174 pg/ml, NB <125 pg/ml) auf. Nach EORTC-Kriterien lag damit eine „probable“ (wahrscheinliche) invasive Pilzerkrankung vor.

Die antibiotische Therapie erfolgte mit Meropenem, Teicoplanin und Ceftazidim. Die antimykotische Therapie wurde zunächst als Kombinationstherapie aus Posaconazol oral und Caspofungin intravenös (40 mg/m<sup>2</sup>) begonnen. Die Dosierung des Posaconazol war 15 mg/kg KG/d, verabreicht in vier Einzeldosen. Nach zwei Wochen wurde Caspofungin abgesetzt und eine Monotherapie mit Posaconazol fortgeführt. Es erfolgten regelmäßige Posaconazolserumspiegelbestimmungen. Sie lagen im Median bei 1213 ng/ml (505 ng/ml [min.] – 2386 ng/ml [max.]) und damit durchweg im Zielbereich (>500 ng/ml). Sechs Wochen nach Therapiebeginn waren radiologisch keine Rundherde in der Lunge mehr nachweisbar. Jedoch zeigte sich das Candida-Antigen im Serum unverändert stark erhöht und auch die pilztypischen

Areale in der Leber waren radiologisch noch darstellbar. Deshalb wurde Posaconazol erneut mit Caspofungin (40 mg/m<sup>2</sup>) intravenös kombiniert. Darunter kam es langsam, nach insgesamt fünf Monaten Therapie zu einer Normalisierung des Candida-Antigens im Serum. Die pilztypischen Veränderungen in der Leber waren rückläufig. Abbildung 26 zeigt den Verlauf des Candida-Antigens im Serum.



**Abbildung 26:** Zeitlicher Verlauf des Candida-Antigens im Serum

Nach 152 d endete die Therapie mit Posaconazol. Caspofungin wurde als antimykotische Prophylaxe während der Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer HSZT fortgeführt.

Während der gesamten Therapie mit Posaconazol traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

In den Abbildungen 27 – 29 sind MRT-Bilder mit pilzpneumonietytischen Herden in der Lunge vor und sechs Wochen nach Beginn der antimykotischen Therapie dargestellt. Ebenso sichtbar sind die Herde in der Leber.

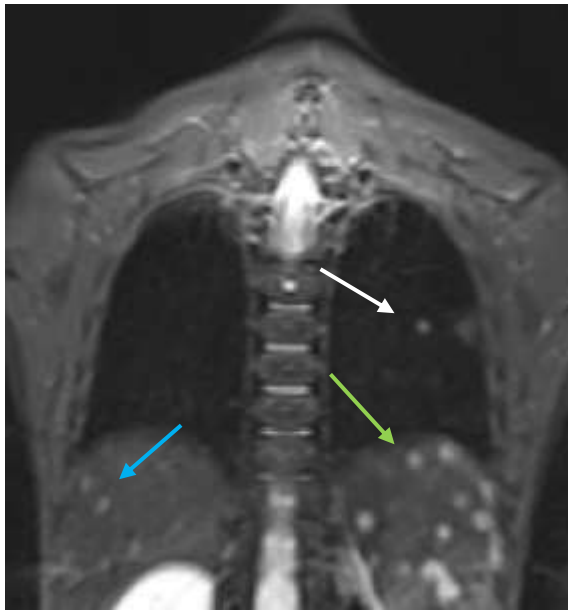
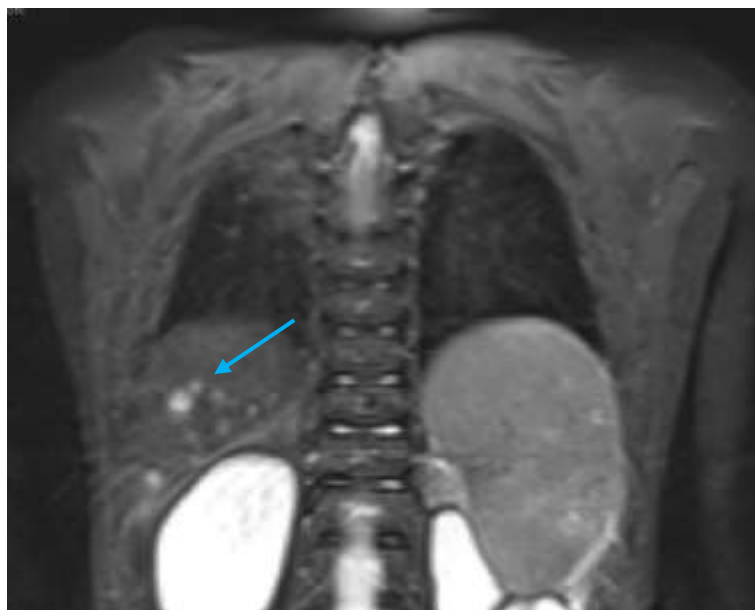


Abbildung 27



Abbildung 28

**Abbildung 27 und 28:** Ausschnitte des Thorax aus einem Ganzkörper-MRT bei Diagnosestellung. Im fett-supprimierten T2-gewichteten Bild bilaterale rundliche Signalanhebungen der Lunge (weißer und roter Pfeil), die verdächtig auf eine invasive Pilzerkrankung sind. Herdbefunde waren auch in Leber (blauer Pfeil) und Milz (grüner Pfeil) sichtbar.



**Abbildung 29:** Ausschnitt des Thorax aus einem Ganzkörper-MRT nach sechswöchiger Monotherapie mit Posaconazol. Die pilztypischen Rundherde in der Lunge waren nicht mehr nachweisbar. In der Leber waren nur noch vereinzelte Herde (blauer Pfeil) sichtbar. Kein offensichtlicher Herd der Milz war mehr zu sehen.

### 5.6.6 Fallbericht 6

Es wird über einen einjährigen Jungen berichtet, bei dem die Diagnose eines anaplastischen neuroepithelialen Tumors im Bereich des Hirnstammes, des Kleinhirnbrückenwinkels und des Tentoriums sowie multiple Metastasen entlang der spinalen Achse mit Hauptbefund im Bereich des zervikothorakalen Übergangs gestellt wurde. Es erfolgte die Therapie nach dem HIT-SKK 2000 Protokoll. Nach sieben Zyklen wurde aufgrund einer Größenprogredienz der Metastase im Bereich des zervikothorakalen Übergangs die Therapie mit dem MET-HIT2000-BIS4-Protokoll intensiviert. Nach weiteren drei Zyklen Chemotherapie (Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat und Methotrexat intrathekal) zeigte sich der Tumor therapierefraktär, so dass die Entscheidung zur zweifachen Hochdosischemotherapie mit jeweils folgender autologer Stammzelltransplantation gefällt wurde. Die erste Hochdosischemotherapie erfolgte mit Carboplatin und Etoposid. Die anschließende erste autologe HSZT verlief komplikationslos. Nach ausreichender Erholung fand die geplante zweite Hochdosischemotherapie mit Thiopeta und Cyclophosphamid und anschließender autologer HSZT statt. An Tag +30, nach Erreichen des Leukozyten-Take, trat klinisch Fieber bis 39°C, paraklinisch ein CrP-Anstieg bis max. 122 mg/l auf. Zusätzlich waren in mehrfachen Pilzserologien erhöhtes Candida-Antigen (max. 450,47 pg/ml, positiv >125 pg/ml) zu verzeichnen. In der daraufhin durchgeführten CT des Thorax zeigte sich das Bild einer Pneumonie des rechten Oberlappens mit Beteiligung der zentralen Lungenabschnitte. Nach EORTC-Kriterien sind damit die Anforderungen einer „probable“ (wahrscheinlichen) invasiven Pilzerkrankung erfüllt. Aufgrund der mehrfach positiven Serologien auf Candida-Antigen wurde die bis dahin geführte Prophylaxe mit liposomalem Amphotericin B intravenös (3 mg /kg KG/d) durch eine Monotherapie mit Posaconazol ersetzt. Die Dosierung erfolgte mit 10 mg/kg KG/d, verteilt auf drei Gaben. Darunter kam es zum Abfall des Candida- und Aspergillus-Antigens im Serum und auch klinisch stabilisierte sich der Zustand. Die Posaconazolserumspiegel wurden kontrolliert. Sie betrugen im Median 312 ng/ml. In der Kontroll-CT, drei Monate nach Therapiebeginn, zeigten sich keine pilztypischen Befunde, die beschriebenen pneumonischen Infiltrate waren nicht mehr sichtbar. Bei zusätzlich negativen Pilzserologien auf Candida-Antigen wurde die antimykotische Therapie nach 74 d beendet.

### 5.6.7 Fallbericht 7

Der Bericht handelt von einem 26-jährigen Patienten, der mit 14 Jahren an einer schweren aplastischen Anämie erkrankte. Unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A, Antilymphozytenglobulin und Methylprednisolon konnte eine Remission erreicht werden. Drei Jahre später kam es zum Rezidiv. Das Krankheitsbild stabilisierte sich zunächst unter erneuter Therapie mit Cyclosporin A. Nach einigen Monaten kam es im Blut zu einem Anstieg der Leukozyten und einem Abfall der Thrombozyten. Mittels Knochenmarkpunktion wurde die Diagnose einer sekundären chronischen myelomonocytären Leukämie (CMML) gestellt. Es erfolgte die Chemotherapie mit sechs Azacitidin-Zyklen und im Anschluss daran die allogene periphere Blutstammzelltransplantation. Kurz nach der HSZT trat bei dem Patient eine veno-occlusive disease (VOD) auf, die erfolgreich mit Defibrotide behandelt werden konnte. Ebenso kam es im Verlauf zu einer Mittellappenpneumonie der rechten Lunge, welche mit Tobramycin, Teicoplanin und Meropenem intravenös und Colistin-Inhalationen beherrscht werden konnte. Eine antimykotische Therapie wurde mit liposomalem Amphotericin B und Caspofungin intravenös durchgeführt. Vor Entlassung wurde die antimykotische Therapie beendet und eine orale Prophylaxe mit Fluconazol begonnen. Die Immunsuppression erfolgte weiterhin mit Cyclosporin A, was sich jedoch aufgrund stark schwankender Spiegel schwierig gestaltete. Eine Entlassung ins häusliche Umfeld erfolgte nach einem Monat.

Fünf Monate nach der peripheren Blutstammzelltransplantation kam es zum Einbruch aller drei Zellreihen im peripheren Blut. Ein malignes Rezidiv wurde ausgeschlossen. Unter dem Verdacht einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose wurde die immunsuppressive Therapie intensiviert und alle drei Zellreihen mit Filgrastim (Neupogen®), Darepoetin (Aranesp®) und Romiplostim (Nplate®) stimuliert, was zu einer vorübergehenden Besserung des Blutbildes führte. Die antimykotische Prophylaxe wurde im Zuge dessen auf Voriconazol oral umgestellt.

Im weiteren Verlauf klagte der Patient über zunehmend reduzierte Belastbarkeit, Kribbelparästhesien und Schmerzen in den Beinen verbunden mit einer Kraftminderung. Zuletzt war ein selbstständiges Stehen und Gehen nicht mehr möglich. Akut kamen Doppelbilder, eine Pupillendifferenz, Strabismus convergens und eine verwaschene Sprache hinzu. In der daraufhin durchgeführten Magnet-



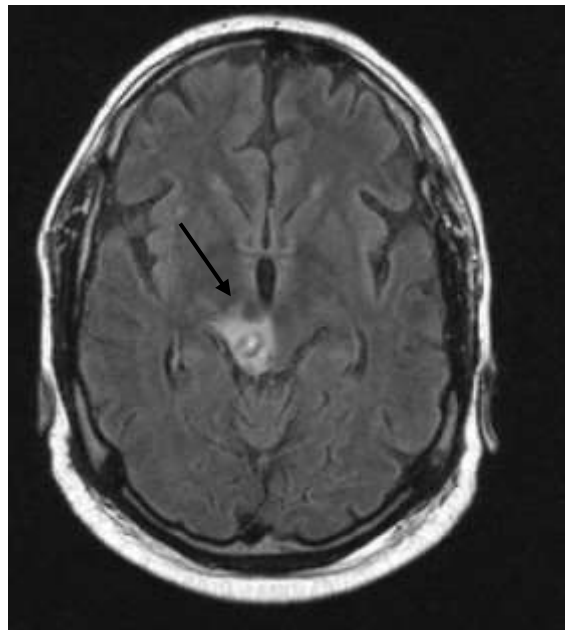
Resonanz-Tomographie des Schädels (cMRT) zeigte sich im rechten Mesencephalon eine ringförmige, kontrastmittel-affine Struktur mit großem perifokalem Ödem. Der Verdacht einer zerebralen invasiven Pilzerkrankung konnte durch einen positiven Galaktomannantest (Aspergillus Antigen) im Liquor (6,7; positiv >0,5) und Serum (1,3) bestätigt werden. In der Computertomographie des Thorax, zeigte sich im Segment 9 der linken Lunge ebenfalls ein aspergilloseverdächtiger Herd. Damit lag nach EORTC-Kriterien eine „probable“ invasive Pilzerkrankung vor. Es erfolgte die sofortige Beendigung der immunsuppressiven Therapie unter Hydrocortison-Erhaltungsdosis und die kurzfristige Therapie mit Voriconazol und Caspofungin intravenös. Darunter kam es zu einer Progredienz des zerebralen Aspergillose-Herdes im cMRT. Deshalb wurde die oben genannte antimykotische Therapie nach 19 Tagen auf eine Therapie mit liposomalem Amphotericin B (5 mg/kg KG/d) intravenös und Posaconazol oral umgestellt. Die Dosierung des Posaconazol betrug 13 mg/ kg KG/d (1200 mg/d). Die Gabe erfolgte hyperfraktioniert in sechs Einzelgaben mit je 200 mg Posaconazol. Die Posaconazolserumspiegel wurden engmaschig überwacht und lagen im Median bei 951 ng/ml (372 – 3567 ng/ml). Zusätzlich zur systemischen antimykotischen Therapie wurde nach Implantation eines Ommaya-Reservoirs eine lokale intraventrikuläre Therapie mit 0,5 mg Amphotericin B täglich über den Zeitraum von 31 Tagen durchgeführt. Unter der forcierten antimykotischen Therapie war der Aspergillus-Antigen-Nachweis im Liquor und Serum wiederholt negativ. In den cMRT-Verlaufkontrollen konnte eine Größenreduktion des Aspergillose-Herdes im Mesencephalon und ein Rückgang des Begleitödems verifiziert werden. Auch der Herdbefund in der Lunge war rückläufig, so dass nach drei Monaten die antimykotische Therapie auf eine Monotherapie mit Posaconazol umgestellt wurde. Darunter zeigte sich in der cMRT der Befund im Mesencephalon weiter größenregredient und zuletzt ohne Kontrastmittelanreicherung im Sinne einer narbigen Veränderung.

Die hochdosierte hyperfraktionierte Therapie mit 13 mg/kg KG/d (1200mg/d) Posaconazol, verteilt auf sechs Einzelgaben wurden vom Patienten zunächst gut vertragen. In der Langzeitanwendung über fünf Monate kam es jedoch zu einem Anstieg der Leberfunktionsparameter (ASAT, ALAT, GGT und GLDH bis zur 10fachen Erhöhung) sowie zu einer Progredienz der bekannten Niereninsuffizienz. Deshalb wurde die Dosis auf 8,6 mg/kg KG/d (800mg/d in vier Einzeldosen) reduziert. Darunter normalisierten sich die Leberwerte im Verlauf von vier Wochen

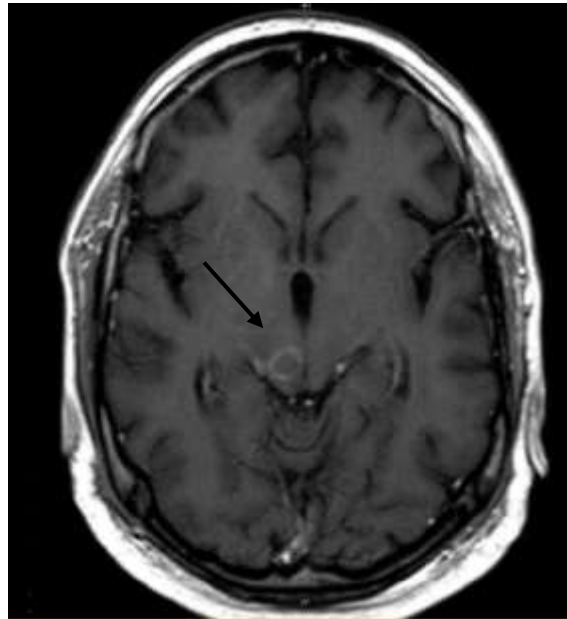
und die Niereninsuffizienz besserte sich. Nach einer weiteren Dosisminderung auf 6,5 mg/kg KG/d (600mg/d in drei Einzeldosen) drei Monate später, konnte die Therapie mit Posaconazol nach insgesamt zehn Monaten beendet werden.

Das aufgrund des Aspergillose-Herdes im Mesencephalon bestehende starke thalamische Schmerzsyndrom der linken Körperhälfte, welches im Bereich der unteren Extremität ausgeprägter war, war medikamentös sehr schwer einzustellen. Der klinische Befund besserte sich im Verlauf der Therapie nur gering, so dass eine Dauerschmerztherapie auch nach Beendigung der antimykotischen Therapie bestand. Nach intensiver physiotherapeutischer Behandlung konnte zunächst eine eigenständige Mobilisation in und aus dem Rollstuhl erreicht werden. Im Verlauf erlernte der Patient das selbstständige Stehen und Gehen wieder.

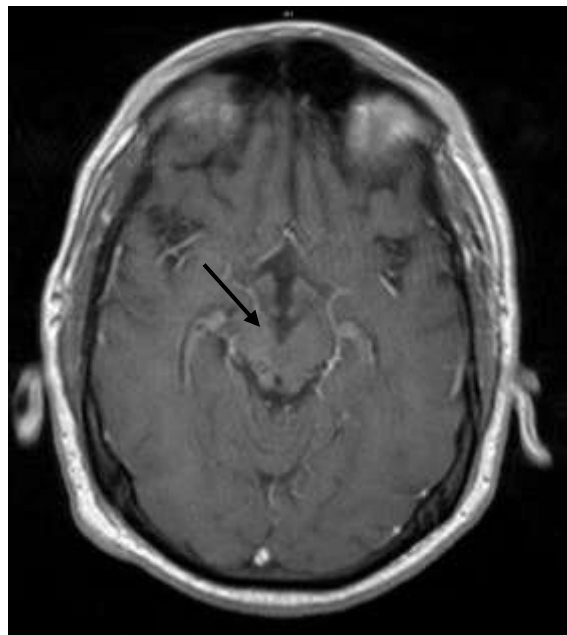
In den Abbildungen 30 – 32 werden das Ödem und der Aspergillose-Herd im Mesencephalon bei Therapiebeginn und nach Größenregredienz und narbiger Veränderung unter Posaconazol-Monotherapie gezeigt.



**Abbildung 30:** Liquorsupprimierte T2-gewichtete axiale Aufnahme einer Schädel-MRT (cMRT) bei Diagnosestellung. Zu sehen war ein deutliches Ödem des rechten Mesencephalon (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 31:** Axiale Aufnahme einer cMRT bei Diagnosesstellung. Es zeigte sich im T1-gewichteten Bild eine ringförmige Kontrastmittel-aufnehmende Struktur im rechten Mesencephalon. Diese war vereinbar mit einem intrakraniellen Pilzbefall (schwarzer Pfeil).



**Abbildung 32:** Axiale Aufnahme einer cMRT mit Kontrastmittelgabe nach Posaconazol-Monotherapie in der T1-Wichtung. Im rechtsseitigen Mesencephalon war nur noch ein kleiner residueller Befund ohne sichere Kontrastmittel-Aufnahme und ohne Ödem nachweisbar (schwarzer Pfeil).

## **6 Diskussion**

### **6.1 Inhaltliche Diskussion**

In den letzten 20 Jahren hat die Bedeutung invasiver Pilzerkrankungen stetig zugenommen. Die Inzidenz nosokomialer Infektionen mit Pilzen liegt mit 7 – 15 % (Füssle 2012) im Vergleich zu den bakteriellen Infektionen relativ niedrig. Ihre Morbidität und Letalität ist dagegen sehr viel höher einzustufen (Ruhnke 2007). Vor allem für Patienten mit Immunsuppression infolge einer intensiven Chemotherapie oder nach HSZT ist das Risiko eine invasive Pilzerkrankung zu entwickeln sehr hoch. Die Höhe des Risikos ist eng mit der Dauer der Neutropenie mit neutrophilen Granulozyten  $<500/\text{m}^3$  verbunden (Ruhnke 2007) und wird anhand dieser Dauer von der DGHO in verschiedene Gruppen eingeteilt: Niedrigrisiko, Standardrisiko und Hochrisiko. Alle Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, gehörten der Hochrisikogruppe an. Sie wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten. Die zweite Gruppe wurden Patienten, die Posaconazol als Mono- oder Kombinationstherapie bei invasiver Pilzerkrankung eingenommen hatten.

#### **6.1.1 Dosierung von Posaconazol**

Posaconazol ist für Kinder- und Jugendliche in Deutschland bis dato nicht zugelassen. In Studien an Erwachsenen konnte eine verminderte Inzidenz an invasiven Pilzerkrankungen unter Posaconazolprophylaxe und eine sehr gute Verträglichkeit gezeigt werden (Ullmann et al. 2007, Cornely et al 2007), so dass eine off-label-Gabe für pädiatrische Hochrisikopatienten gerechtfertigt erschien.

Bei Erwachsenen liegt die Dosierungsempfehlung für die Prophylaxe bei 8 mg/kg KG/d, für die Therapie bei 10,7 mg/kg KG/d. Da der Hersteller für Kinder und Jugendliche keine Dosierungsangabe vorgibt, orientiert sich die Wahl der Dosierung an der für Erwachsene.

Die Patienten dieser Arbeit, die Posaconazol als Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten, erhielten eine mediane Dosierung von 12,5 mg/kg KG/d (5,6 – 20,9 mg/kg KG/d). In einer an 60 pädiatrischen Patienten  $<12$  Jahre durchgeführten Studie zur Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankungen nach HSZT wurden die Dosierungen 10 mg/kg KG/d und 12 mg/kg KG/d gewählt (Döring et al. 2012). Weitere Studien zur Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten liegen noch nicht

vor. In weiterführenden prospektiven Studien sollte für pädiatrische Patienten nach einer optimalen Dosierung gesucht werden. Eine daraus resultierende Dosierungsempfehlung für pädiatrische Patienten wäre erstrebenswert.

Für die Therapie mit Posaconazol bei invasiver Pilzerkrankung liegt die Dosierung für einen Erwachsenen (75 kg) bei 10,7 mg/kg KG/d. In dieser Arbeit erhielten die pädiatrischen Patienten, median 13,8 mg/kg KG/d (9,6 – 30 mg/kg KG/d) Posaconazol in der Therapie. In einer retrospektiven multizentrischen Studie, die 15 pädiatrische Patienten mit „proven“ oder „probable“ invasiven Pilzerkrankungen einschloss, lag die mediane Dosierung bei 21,1 mg/kg KG/d. (Lehrnbecher et al. 2010). In einem Fallbericht wurde für einen zweijährigen Jungen mit *Aspergillus-nidulans*-Pneumonie eine Dosierung von 40 mg/kg KG/d gewählt (Notheis et al. 2006). Ein 15-monatiger Junge erhielt in einem weiteren Fallbericht Posaconazol in Kombination mit liposomalem Amphotericin B in der Dosierung 18 mg/kg KG/d (Chan et al 2012). In einer anderen multizentrischen Studie (Groll et al. 2009) mit zehn pädiatrischen Patienten, die an invasiven Pilzerkrankungen der Kategorie „probable“ oder „proven“ litten, war die mediane Dosierung 20,5 mg/kg KG/d. Damit liegt die mediane Dosierung der Patienten dieser Arbeit unter der vergleichbarer Arbeiten. Dies kann daran liegen, dass in die Therapiegruppe ein junger Mann eingeschlossen war, der die Erwachsenenendosis erhielt. Bei adipösem Körperhabitus fiel die Berechnung nach dem Körpergewicht damit vergleichsweise gering aus. Dies schlägt sich bei der relativ geringen Fallzahl von sieben Patienten in der Berechnung deutlich nieder. Weiter erfolgte die Dosierung wie erwähnt in Anlehnung an die von Erwachsenen und wurde deshalb bewusst niedriger angesetzt. Die guten Ergebnisse sprechen dafür, dass eine geringere Dosierung ausreichend sein könnte.

Auch bei den Patienten, die Posaconazol zur Therapie erhalten, wäre eine in prospektiven Studien ermittelte Dosierungsempfehlung für pädiatrische Patienten zukünftig erstrebenswert.

### **6.1.2 Dauer der Posaconazolgabe**

In der Prophylaxegruppe dieser Arbeit betrug die mediane Dauer der Prophylaxe mit Posaconazol 81 d (3 – 672 d). In der vergleichbaren Studie an 60 Kindern unter zwölf Jahren nach allogener HSZT (Döring et al. 2012) dauerte der mediane Prophylaxezeitraum 127 d (12 – 188 d). Hier fällt eine deutlich geringere Streuung auf. Dies kann zum einen daran liegen, dass nur Patienten nach allogener HSZT

einbezogen wurden und damit ein homogeneres Patientengut vorlag. Zum anderen wurde als fixer Endpunkt der Tag +200 nach allogener HSZT gewählt, falls die Prophylaxe zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet war. In dieser Arbeit gab es als einzigen Endpunkt das Ende der Aktensichtung in 12/2012. In einer Studie (Bochennek et al. 2011) in der pädiatrischen Patienten zur Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung liposomales Amphotericin B zweimal wöchentlich verabreicht wurde, betrug die mediane Dauer der Posaconazolgabe 24 d (5 – 105 d). Dabei handelte es sich ebenfalls um Hochrisikopatienten für eine invasive Pilzerkrankung.

In unserer Gruppe der Patienten, die Posaconazol als Therapie erhalten hatten, lag die mediane Behandlungsdauer bei 123 d (53 – 300d). In der Studie von Lehrnbecher und Kollegen mit 15 pädiatrischen Patienten mit „probable“ oder „proven“ invasiver Pilzerkrankung lag die mediane Posaconazolgabe bei 32 d (4 – 262 d) (Lehrnbecher et al. 2010). Cesaro und Kollegen nannten in einer weiteren retrospektiven Studie mit zwölf jugendlichen Patienten mit invasiver Pilzerkrankung betrug eine mediane Behandlungsdauer von 273 d (150 – 665 d) (Cesaro et al. 2011). Groll und Kollegen berichteten über eine mediane Behandlungsdauer von 31 d (4 – 163 d) bei zehn Patienten <18 Jahre mit invasiver Pilzerkrankung bei hämato-onkologischer Grunderkrankung (Groll et al. 2009). Ähnlich unterschiedliche Zahlen gibt es bei der Therapie invasiver Pilzerkrankungen mit Posaconazol bei Erwachsenen. Walsh und Kollegen gaben bei 107 erwachsenen Patienten mit invasiver Pilzerkrankung eine mediane Behandlungsdauer mit Posaconazol von 56 d (1 – 372 d) an (Walsh et al. 2007). Ähnlich lange - nämlich 54 d (1 – 609 d) - betrug die mediane Verabreichungsdauer von Posaconazol bei 428 Patienten mit invasiver Pilzerkrankung oder fieberhafter Neutropenie (Raad et al. 2006). Von einer medianen Behandlungsdauer mit Posaconazol von zehn Monaten (ca. 300 d) berichteten Segal und Kollegen bei einer Gruppe von acht Patienten zwischen neun und 36 Jahren mit invasiver Pilzerkrankung (Segal et al. 2005).

Aus den unterschiedlichen Zahlen lässt sich erkennen, dass die Dauer der Behandlung mit Posaconazol individuell mit klinischen und paraklinischen Befunden zusammenhängt und mit der Schwere der Erkrankung und dem auslösenden Erreger einhergeht. Eine direkte Vergleichbarkeit der veröffentlichten Zahlen ist daher nicht möglich.

### 6.1.3 Serumspiegel von Posaconazol

Die Aufnahme von Posaconazol im Magen-Darm-Trakt wird von vielen unterschiedlichen Faktoren wie Menge und Art der Nahrung, Grad der Mukositis und Vorhandensein einer GvHD bestimmt. (Lebeaux et al. 2009). Um die Absorption zu überprüfen empfiehlt sich eine Überwachung der Serumkonzentration von Posaconazol (Therapeutic Drug Monitoring - TDM). Die Bestimmung des Posaconazolgehalts im Serum geschieht mittels Hochleistungs-Flüssigchromatographie. Die minimale Serumkonzentration, die erreicht werden sollte, um eine Durchbruchinfektion zu verhindern, liegt bei >500 ng/ml (Andes et al. 2009). Dieser Wert wurde auch in dieser Arbeit als Richtwert übernommen.

In dieser Dissertation wurden in 58 von 72 Episoden (80,6%) der Prophylaxe Posaconazolserumspiegel bestimmt, insgesamt 272. Das ergab median vier Proben pro Prophylaxezeitraum. Der mediane Serumspiegel aller Patienten lag bei 731 ng/ml (<100 – 3398 ng/ml). Bestimmte man den medianen Spiegel jedes einzelnen Patienten individuell, lag der Median der Gruppe insgesamt etwas niedriger bei 693,5 ng/ml.

In der Gruppe der Therapiepatienten wurden bei sechs Patienten (85,7%) insgesamt 62 Serumposaconazolspiegel bestimmt. Das ergab median elf pro Therapiedauer. Der Median aller Spiegel der Therapiegruppe betrug 1213 ng/ml, der der aus den individuellen Medianen für die Patienten bestimmte Median 1166,5 ng/ml.

Heinz und Kollegen untersuchten bei 64 erwachsenen Patienten nach HSZT die Serumspiegel von Posaconazol während der Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung. Dabei wurden pro Prophylaxezeitraum durchschnittlich 3,8 Serumspiegel bestimmt. Der mediane Serumspiegel betrug 448 ng/ml und lag damit unter der Sollwertgrenze von 500 ng/ml. Wurde jedoch jeder Patient einzeln betrachtet, betrug der mediane Posaconazolspiegel 559 ng/ml (Heinz et al. 2013). In einer weiteren retrospektiven Arbeit mit 54 erwachsenen Hochrisikopatienten, die Posaconazol als Prophylaxe vor oder als Therapie bei invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten, wurden insgesamt 159 Proben bestimmt, median 2,9 pro Patient. Der mediane Serumspiegel betrug hier 875 ng/ml. Bei Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe erhielten, lag der mediane Serumspiegel bei 630 ng/ml, in der Gruppe der therapeutisch Behandelten bei 755 ng/ml (Lebeaux et al. 2009). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in einer retrospektiven Studie an 60 Erwachsenen nach

allogener HSZT (Heinz et al. 2013). Patienten, die Posaconazol in prophylaktischer Dosierung erhalten hatten, hatten einen medianen Serumspiegel von 412 ng/ml, Patienten mit therapeutischer Dosierung von 448 ng/ml. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Sowohl in den Ergebnissen dieser Arbeit als auch in den bereits veröffentlichten Studien zeigt sich der Trend, dass bei der Prophylaxe mit Posaconazol die medianen Serumkonzentrationen unter den Konzentrationen bei therapeutischer Gabe liegen. In dieser Arbeit konnte sogar mit  $p = 0,002$  ein signifikanter Unterschied bewiesen werden. Dieser Unterschied in der Höhe der Posaconazolspiegel zwischen prophylaktischer und therapeutischer Gabe liegt sicherlich zunächst an der höheren Dosierung bei therapeutisch behandelten Patienten. Darüber hinaus wird die Gabe von Posaconazol bei der Therapie invasiver Pilzkrankungen meist auf vier Einzelgaben aufgeteilt, um eine höhere Absorption zu gewährleisten. Dieser Effekt zeigte sich an 30 erwachsenen Patienten in Neutropenie nach HSZT. Es konnte eine verminderte Absorption von Posaconazol bei Mukositis I° und II° festgestellt werden. Diese verminderte Absorption wurde durch eine Aufteilung der Posaconazoltagesdosis in vier Einzelgaben nahezu egalisiert (Gubbins et al. 2006). Ebenso steigerte eine höhere Dosierung, verteilt auf eine höhere Anzahl an Einzeldosen bei Kindern signifikant die Höhe der Posaconazolserumkonzentrationen (Döring et al. 2012). In der gleichen Studie konnte die Serumkonzentration in beiden Gruppen signifikant gesteigert werden, wenn zur Posaconazolgabe eine fettreiche Mahlzeit gegeben wurde. Auch bei gesunden Erwachsenen führte die Einnahme von Posaconazol mit fettreicher Nahrung zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Posaconazol (Courtney et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich die Absorption von Posaconazol durch fettreiche Nahrung bei Einnahme, Steigerung der Dosierung und Verteilung der Aufnahme auf mehrere Einzelgaben steigern. Dies sollte individuell beachtet und der jeweiligen Situation, in der sich ein Patient befindet, angepasst werden. Die maximale Aufnahme von Posaconazol in den Körper sollte dabei das Ziel sein. Zur Kontrolle der Posaconazolabsorption sollten regelmäßig Spiegelbestimmungen durchgeführt werden, um die Serumkonzentration im Zielbereich von  $>500$  ng/ml zu halten.

In dieser Arbeit wurde auch untersucht, ob das Alter des Patienten Einfluss auf die Höhe der Serumkonzentration von Posaconazol hatte. Dafür wurde die



Prophylaxegruppe in die Gruppen  $<9$  Jahre und  $\geq 9$  Jahre unterteilt. Bei der statistischen Auswertung mittel U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Serumspiegel zwischen den beiden Altersgruppen. Ähnlich dazu wurden in einer anderen Arbeit bei 14 pädiatrischen Patienten  $<12$  Jahre die Serumkonzentrationen von Posaconazol während der Prophylaxe nach HSZT nach Altergruppen getrennt untersucht. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Serumspiegel zwischen der Gruppe  $<6$  Jahre und der Gruppe 6 – 11 Jahre (Döring et al. 2012). In mehreren Untersuchungen an erwachsenen Patienten konnte desgleichen kein Einfluss des Alters auf die Höhe der Serumkonzentration von Posaconazol festgestellt werden (Heinz et al. 2013; Sansone-Parsons et al. 2007; Ullmann et al. 2006). Die Gruppe um Krishna (Krishna et al. 2007) untersuchte die Serumkonzentrationen einer Gruppe von zwölf Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren verglichen mit einer Gruppe von 194 Erwachsenen. Alle hatten Posaconazol bei invasiver Pilzerkrankung in therapeutischer Dosierung erhalten. Die durchschnittliche Serumkonzentration in der Gruppe der Jugendlichen betrug 776 ng/ml, in der Erwachsenengruppe 817 ng/ml. Eine Signifikanzprüfung erfolgte nicht, jedoch waren die Durchschnittswerte der beiden Gruppen sehr ähnlich.

So ist wahrscheinlich sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten die Höhe der Serumkonzentration von Posaconazol unabhängig vom Alter. Auch ein Unterschied in der Serumkonzentration von Posaconazol zwischen Kindern und Erwachsenen scheint nicht zu bestehen. Da die Anzahl an Studien mit pädiatrischen Patienten sehr klein ist, muss dieses Ergebnis in weiterführenden Studien bestätigt werden.

Außerdem sollte in dieser Arbeit untersucht werden, in wieweit das Geschlecht die Höhe der Posaconazolserumkonzentration beeinflusst. 142 (52,2%) der bestimmten Posaconazolspiegel stammten von Mädchen, 130 (47,8%) von Jungen. Der mediane Wert der Serumkonzentrationen bei den Mädchen betrug 716 ng/ml, bei den Jungen 738 ng/ml. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Posaconazolspiegel im Serum zwischen den Geschlechtern. In einer Studie an 48 gesunden Erwachsenen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei der Höhe der Konzentrationen von Posaconazol im Serum zwischen Männern und Frauen festgestellt werden (Sansone-Parsons 2007). Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie mit 98 Patienten mit therapierefraktärer invasiver Pilzerkrankung oder

Fieberpersistenz (Ullmann et al. 2006). Gleiches wird von Lebeaux und Kollegen (Lebeaux et al. 2009) berichtet. Auch in einer Studie an 194 Erwachsenen und zwölf Jugendlichen Patienten mit invasiver Pilzinfektion (Krishna et al. 2007) konnten sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Jugendlichen kein signifikanter Unterschied bei den Posaconazolspiegeln zwischen weiblichen und männlichen Patienten erhoben werden. Dagegen wurde in einer Studie an 56 Erwachsenen mit Posaconazol als Prophylaxe nach HSZT bei den Männern im Median signifikant höhere Serumkonzentrationen festgestellt als bei den Frauen ( $p = 0,021$ ) (Heinz et al. 2013). Grund für die Abweichung in der genannten Studie könnte eine kleine Anzahl an bestimmten Posaconazolspiegeln sein.

Damit gehen die Daten dieser Arbeit mit den meisten Veröffentlichungen konform. Da es bisher jedoch nur eine veröffentlichte Studie mit zwölf Jugendlichen im Alter von 8 - 17 Jahren (Krishna et al. 2007) gibt, die untersucht, ob das Geschlecht Einfluss auf die Höhe des Posaconazolspiegels hat, sind weiterführende Studien mit pädiatrischen Patienten, vor allem mit jüngeren Kindern, für die Zukunft sicher notwendig.

In einer Studie an gesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass der pH-Wert des Magens Einfluss auf die Absorption von Posaconazol hat. Dabei steigerte ein niedriger pH-Wert die Aufnahme von Posaconazol (Krishna et al. 2009). Deshalb stellte sich die Frage, ob eine Komedikation mit PPI Einfluss auf die Höhe der Posaconazolspiegel hatte. In dieser Arbeit wurde in 46 (79,3%) der 58 Prophylaxezeiträumen, in welchen regelmäßig Serumspiegel von Posaconazol bestimmt wurden, eine Kombination von Posaconazol und PPI verabreicht. Vergleicht man die Höhe der Serumspiegel der Patienten mit PPI und ohne PPI ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,272$ ). Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie an 54 Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe oder Therapie erhalten hatten (Lebeaux et al. 2009). In einer weiteren Studie an gesunden Männern konnte kein signifikanter Einfluss von PPI auf die Serumspiegel von Posaconazol festgestellt werden (Courtney et al. 2004). Viel effektiver zeigte sich dabei die gleichzeitige Gabe von fettreicher Mahlzeit. Dabei stieg sich der Posaconazolgehalt im Serum signifikant an. Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass eine Komedikation mit PPI während der Posaconazolgabe möglich ist. Möchte man die Absorption von Posaconazol erhöhen, sollte viel mehr Wert auf die gleichzeitige Gabe fettreicher Nahrung gelegt

werden. Da aber der Einfluss von PPI auf die Höhe der Serumkonzentration von Posaconazol nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sollte die Indikation für PPI als Komedikation streng gestellt werden.

Bei der Betrachtung der Posaconazolserumspiegel fiel auf, dass die Höhe der Spiegel zwischen den einzelnen Patienten sehr schwankend, pro Patient jedoch meist ähnlich, war. Deshalb stellte sich die Frage, ob es einen Unterschied zwischen der intra- und interindividuellen Streuung gab. Dafür wurde der Variationskoeffizient der Serumspiegel pro Patient und aller Spiegel der Prophylaxegruppe bestimmt. Dabei zeigte sich die intraindividuelle Variationskoeffizient mit  $CV = 0,507$  deutlich kleiner als der interindividuelle mit  $CV = 0,672$ . In einer Studie an 56 erwachsenen Patienten mit Posaconazolprophylaxe nach HSZT wurde ebenfalls die intra- und interindividuelle Varianz berechnet. Die Patienten waren in zwei Dosierungsregime geteilt (zweimalige und dreimalige Gabe von Posaconazol). Die intraindividuelle Streuung der Serumspiegel lag unter zweimaliger Verabreichung bei  $CV = 0,51$  und bei  $CV = 0,56$  unter dreimaliger. Deutlich höher war auch hier die interindividuelle Varianz der Serumspiegel mit  $CV = 0,80$  bei zweimaliger und  $CV = 0,75$  bei dreimaliger Gabe. Damit stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit mit pädiatrischen Patienten mit den Resultaten an Erwachsenen überein. Bei der relativ geringen Anzahl an Patienten in beiden Studien und dem Fehlen weiterer Untersuchungen kann man dabei von einem, noch endgültig zu belegenden, Ergebnis ausgehen. In beiden Arbeiten wurde nicht überprüft, ob Patienten mit durchweg niedrigen Serumposaconazolspiegeln von einer Dosisanpassung profitieren könnten. Das wäre für den klinischen Alltag von Relevanz, da jeder Patient durchgehend Spiegel von  $>500$  ng/ml erreichen sollte. Dies müsste in weiterführenden Studien untersucht werden.

In Anbetracht der geringeren intraindividuellen Variabilität der Serumspiegel von Posaconazol wurden in dieser Arbeit alle 40 Prophylaxeepisoden, in welchen mindestens drei Spiegel bestimmt wurden, noch einmal genauer betrachtet. Dabei wurden drei Gruppen nach der ersten Bestimmung des Posaconazolspiegels festgelegt:  $<250$  ng/ml,  $250 - 500$  ng/ml und  $>500$  ng/ml.

In 15% der Episoden lag die erste Posaconazolkonzentration  $<250$  ng/ml, von deren Folgebestimmungen median 41,7% den Zielwert  $>500$  ng/ml erreichten. Von den

25% der Episoden mit einem ersten Posaconazolspiegel von 250 – 500 ng/ml, lagen median 82,5% der Folgebestimmungen im Zielbereich von >500 ng/ml. War bereits der erste Posaconazolspiegel >500 ng/ml (60% der Episoden) erreichten median 100% der Folgespiegel den Zielbereich. Ein signifikanter Unterschied des prozentualen Anteils der Folgebestimmung im Zielbereich besteht dabei zwischen der Gruppe mit erster Posaconazolkonzentration <250 ng/ml und der >500 ng/ml ( $p = 0,002$ ). Alle weiteren Paarungen unterscheiden sich nicht signifikant. Heinz und Kollegen untersuchten ebenfalls in 43 Prophylaxezeiträumen den ersten Serumposaconazolspiegel und die Folgebestimmungen (Heinz et al. 2013). Bei 16,3% lag der erste Posaconazolspiegel <300 ng/ml. Median 10,3% der Spiegel der Folgebestimmungen dieser Gruppe lagen über dem Zielwert >500 ng/ml. War die erste Bestimmung der Posaconazolkonzentration 300 – 500 ng/ml (48,8%), waren median 61,1% der Folgespiegel >500 ng/ml. Lag die erste Serumkonzentration > 500 ng/ml (34,9%), blieben median 67,7% der Folgebestimmungen im Zielbereich. Hier waren die prozentualen Anteile der Folgebestimmungen >500 ng/ml sowohl bei Erstkonzentration 300 – 500 ng/ml als auch >500 ng/ml signifikant höher als bei erstem Spiegel <300 ng/ml (jeweils  $p = 0,002$ ). Hier unterscheiden sich die beiden Arbeiten bei ähnlicher Patientenzahl. In dieser Arbeit erreichen Patienten mit einem ersten Serumspiegel <250 ng/ml viermal so häufig Folgespiegel im Zielbereich. Trotzdem liegt die Rate dafür noch unter 50%. Auch in den Gruppen mit höheren ersten Posaconazolkonzentrationen wurden in dieser Arbeit höhere prozentuale Anzahlen an Folgebestimmungen im Zielbereich erreicht, bei der Gruppe mit dem erstem Wert >500 ng/ml median sogar 100%. Der Unterschied dieser Werte könnte daran liegen, dass die Patienten dieser Arbeit Kinder- und Jugendliche sind mit einem anderen Stoffwechsel- und Hormonhaushalt als Erwachsene. Außerdem könnte sich die Komedikation zwischen den Studiengruppen unterscheiden. Diese hat ja bekanntermaßen einen Einfluss auf die Absorption von Posaconazol. Trotz der genannten Unterschiede scheint der erste gemessene Serumposaconazolspiegel einen prädiktiven Wert auf alle folgenden Bestimmungen eines Patienten zu haben. Dies könnte im klinischen Alltag in Bezug auf die Regelmäßigkeit der Spiegelbestimmungen sowie die Höhe und Häufigkeit der Posaconazolgabe von Relevanz sein. In weiterführenden prospektiven Untersuchungen mit festgelegten Zeitpunkten der Spiegelbestimmungen und Patienten mit möglichst ähnlicher und wenig wechselnder Komedikation sollte diese Beobachtung weiter untersucht

werden, um den prädiktiven Wert der ersten Bestimmung weiter untermauern zu können.

#### **6.1.4 Verträglichkeit von Posaconazol**

In dieser Dissertation wurde auch die Verträglichkeit von Posaconazol in der Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten untersucht. Dabei wurden sowohl verschiedene Laborwerte während der Prophylaxe beobachtet, als auch Nebenwirkungen evaluiert, die zum Absetzen oder Pausieren von Posaconazol geführt haben.

In der Literatur werden bei Erwachsenen vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen beschrieben. Die beschriebene Inzidenz liegt bei 23% (Raad et al. 2006), 22% (Walsh et al. 2007), 14% (Ullmann et al. 2007), 10% (Sansone-Parsons et al. 2007) bis hin zu Studien in welchen keine relevanten klinischen Nebenwirkungen beschrieben werden (Courtney et al. 2004; Lebeaux et al. 2009; Sanchez-Ortega et al. 2011). Ebenso wird von Kopfschmerzen und Fieber, sowie Störung der Leberfunktion, mit Erhöhung der Leberenzyme und Abfallen des Albumins, Anstieg des Kreatinins und des Gesamtbilirubins berichtet (Ullmann 2007; Raad et al 2006).

Für pädiatrische Patienten liegen dazu bisher noch kaum Daten vor. In einer Studie an 60 Patienten unter zwölf Jahren nach allogener HSZT mit Posaconazol als Prophylaxe wurde eine Häufigkeit von 8,3% an klinischen Nebenwirkungen beschrieben. Dabei überwiegen die gastrointestinalen Beschwerden. Ebenso wurde unter Posaconazol eine Erhöhung von ALAT, ASAT und Bilirubin beobachtet. (Döring et al. 2012). In einer multizentrischen Studie mit 15 pädiatrischen Patienten, die Posaconazol bei invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten, zeigten sich bei 73% der Patienten klinische Nebenwirkungen, die jedoch nicht zum Absetzen von Posaconazol führten und meist als mild bis moderat bezeichnet wurden (Lehrnbecher et al. 2010). Ebenso wurde in einer Studie mit zwölf Jugendlichen mit Posaconazol bei invasiver Pilzerkrankung von fünf (41,7%) klinischen Nebenwirkungen berichtet, die wahrscheinlich mit Posaconazol zusammenhängen, darunter Erbrechen, Nierenversagen bzw. -insuffizienz und Krämpfen (Krishna et al. 2007). In einer Studie in der bei zwölf Kindern mit hämatologischer Grunderkrankung eine invasive Pilzerkrankung mit Posaconazol behandelt wurde, wird von keiner relevanten Nebenwirkung berichtet (Cesaro et al. 2011).

In dieser Arbeit sind in beiden Patientengruppen keine klinischen Nebenwirkungen wie Fieber, gastrointestinale Beschwerden oder Kopfschmerzen aufgetreten. Einschränkend dazu ist zu sagen, dass bei einer retrospektiven Arbeit dieser Art eine genaue Einschätzung des körperlichen Wohlbefindens der Patienten im Nachhinein sehr schwer fällt und aus der vorhandenen Dokumentation nicht immer ersichtlich ist. In der Gruppe der Prophylaxepatienten kam es in zwei (2,8%) der 72 Prophylaxezeiträumen zu laborchemischen Nebenwirkungen, die zum Absetzen bzw. Pausieren von Posaconazol geführt haben, da ein Zusammenhang mit der Posaconazolgabe nicht ausgeschlossen werden konnte. In einem Fall kam es zum Anstieg der Transaminasen bis zum zehnfachen Normalwert. Diese normalisierten während einer zehntägigen Posaconazopause wieder und stiegen auch im Anschluss unter Fortführung der Prophylaxe nicht wieder an. Bei einem zweiten Patient trat eine starke Erhöhung der Pankreasenzyme auf, die sich ebenfalls nach Absetzen von Posaconazol normalisierten.

In der Gruppe der Patienten mit Posaconazol als Therapie bei invasiver Pilzkrankung kam es bei einem der sieben Patienten (14,3%) zu einer starken Erhöhung der Transaminasen und Nierenretentionswerte. Die Dosierung von Posaconazol wurde daraufhin reduziert, was zu einer Normalisierung der Transaminasen und zum Abfallen der Nierenretentionswerte bei bekannter Niereninsuffizienz führte.

Im Vergleich zu den veröffentlichten Daten an pädiatrischen und Erwachsenen Patienten, ist die Inzidenz der klinischen und laborchemischen Nebenwirkungen in dieser Arbeit deutlich geringer. Dies kann an der jeweils individuellen Dosierung nach Körpergewicht liegen. Andererseits unterstreichen diese Zahlen die bei erwachsenen Patienten beschriebene gute Verträglichkeit von Posaconazol. Dennoch sind aufgrund der wenigen belastbaren Zahlen an pädiatrischen Patienten weitere prospektive Studien mit genauerer Notiz des subjektiven und objektiven Wohlbefindens und festgelegten Laborwertkontrollen sowohl in der Prophylaxe als auch Therapie notwendig.

Um die bereits erwähnte Hepato- und Nephrotoxizität genauer zu untersuchen, wurden in der Gruppe der Patienten, die Posaconazol als Prophylaxe erhalten hatten, jeweils zu Beginn und am Ende der Posaconazolgabe die ALAT-, Kreatinin-, Gesamtbilirubin- und Albuminwerte notiert. Ebenso wurde der maximal gemessene Wert von ALAT, Kreatinin und Gesamtbilirubin, so wie der minimale Albuminwert

unter Posaconazolprophylaxe bestimmt. Dabei zeigten sich bei Kreatinin und ALAT die Anfangs- und Endwerte jeweils signifikant niedriger als die maximalen Werte unter Posaconazol, während sich die Anfangs- und Endwerte nicht signifikant unterschieden. Interessanterweise liegen die Endwerte von Kreatinin im median unter den Werten vor der Posaconazolgabe. Beim Gesamtbilirubin waren die Anfangs- und Maximalwerte im Vergleich zum Wert am Ende der Posaconazolprophylaxe signifikant höher ( $p = 0,037$  und  $p = 0,001$ ). Die Maximalwerte waren jedoch im Vergleich zum Ausgangswert noch einmal signifikant höher ( $p = 0,001$ ). Betrachtete man den Verlauf der Albuminwerte zeigten sich die Werte am Anfang der Posaconazolprophylaxe und die minimal gemessenen Werte unter Posaconazol signifikant niedriger als am Prophylaxe-Ende ( $p = 0,037$  und  $p = 0,001$ ). Ebenso waren die Minimalwerte noch einmal signifikant kleiner als die Anfangswerte ( $p = 0,001$ ). Vergleicht man dazu die Studie von Döring und Kollegen an 60 Kindern unter zwölf Jahren nach allogener HSZT wurde dort bei der ALAT ebenfalls eine signifikante Erhöhung zwischen dem Ausgangswert bei Prophylaxebeginn und dem maximal gemessenen Wert unter Posaconazolprophylaxe beobachtet (Döring et al. 2012). Beim Cholestaseparameter Gesamtbilirubin wurde zwar ein Anstieg unter Posaconazol beobachtet, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Auch in dieser Studie waren die Endwerte von ALAT und Gesamtbilirubin den Ausgangswerten ähnlich. In einer Studie an 33 Erwachsenen, die Posaconazol nach allogener HSZT erhalten hatten, wurden ebenfalls die ALAT und das Gesamtbilirubin beobachtet. Es erfolgte keine Signifikanzprüfung. Beim Gesamtbilirubin zeigte sich unter Posaconazolprophylaxe ein Anstieg, der sich zum Ende der Prophylaxe wieder dem Ausgangswert annäherte. Ebenso stiegen die ALAT-Werte unter Posaconazol zunächst leicht an, um dann wieder auf Ausgangsniveau zurückzugehen (Sánchez-Ortega et al. 2011). Damit stimmen die in dieser Arbeit erhobenen Daten mit den bereits veröffentlichten Daten bei Kindern und Erwachsenen überein. Interessant ist, dass zwar alle beobachteten Laborparameter unter Posaconazol anstiegen sich jedoch über die Länge der Prophylaxe wieder egalisierten. Bei Albumin und Gesamtbilirubin war der Endwert sogar signifikant höher bzw. niedriger als vor Beginn der Prophylaxe, und damit besser. Auch die Werte des Kreatinins fielen am Ende der Posaconazolprophylaxe unter die zu Beginn, jedoch ohne statistische Signifikanz. Dies lässt die Vermutung zu, dass eine längerfristige Beeinflussung der Leber- und

Nierenfunktion durch Posaconazol nicht gegeben ist. Ebenso muss beachtet werden, dass Hochrisikopatienten, wie sie in dieser und den genannten fremden Arbeiten eingeschlossen waren, multiple Medikamente zusätzlich zu Posaconazol einnahmen. Ihr Einfluss auf die Leber- und Nierenfunktion konnte nicht eingerechnet werden. Die Veränderungen der Laborwerte ALAT, Gesamtbilirubin, Kreatinin und Albumin sind damit höchstwahrscheinlich nicht nur der Gabe von Posaconazol geschuldet.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass Posaconazol einen milden bis moderaten Einfluss auf die Leber- und Nierenfunktion hat, der sich in der Langzeitanwendung wieder egalisiert. Damit zeichnet sich Posaconazol als gut verträgliches antimykotisches Medikament aus, das sich auch in der Anwendung an pädiatrischen Hochrisikopatienten bewährt hat.

#### **6.1.5 Sicherheit von Posaconazol in der Prophylaxe**

Wie stand es mit der Sicherheit von Posaconazol in der Prophylaxe vor invasiver Pilzerkrankung? In einer großen Studie mit 600 erwachsenen Patienten mit schwerer GvHD wurde Posaconazol (n = 301) mit Fluconazol (n = 299) in Sicherheit und Effektivität verglichen (Ullmann et al. 2007). In der Posaconazol-Gruppe war die Inzidenz aller invasiven Pilzerkrankungen mit 5,3% niedriger als in der Fluconazolgruppe mit 9%, jedoch ohne statistische Relevanz. Die Prophylaxe mit Posaconazol war der mit Fluconazol jedoch signifikant überlegen sowohl in der Reduktion der Infektionen mit *Aspergillus* spp. der Kategorien „probable“ und „proven“ als auch in der Verhinderung von Durchbruchinfektionen der Kategorien „probable“ und „proven“. Ebenso zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Posaconazol beim pilzfreien Überleben (102 d gegen 88 d) sowie in der Anzahl der Todesfälle (76 gegen 84). In einer kleineren Studie an 49 erwachsenen Patienten nach allogener HSZT wurde die Prophylaxe mit Posaconazol mit der mit Itraconazol verglichen. Dabei bewies sich eine signifikant geringere Inzidenz an invasiven Pilzerkrankungen in der Posaconazol-Gruppe. Das pilzfreie Überleben unter Posaconazol war signifikant höher als unter Itraconazol, ebenso das Gesamtüberleben. Damit zeigte sich die Prophylaxe mit Posaconazol ab Tag 1 nach allogener HSZT wirksamer als mit Itraconazol (Sanchez-Ortega 2011).

In einer weiteren großen Studie mit 602 erwachsenen Patienten mit Neutropenie unter Chemotherapie wurde nochmals Posaconazol (n = 304) mit Fluconazol (n = 240) oder Itraconazol (n = 58) in der Prophylaxe verglichen (Cornely et al. 2007).



Dabei zeigten sich in der Posaconazol-Gruppe signifikant weniger invasive Pilzerkrankungen als in der Vergleichsgruppe mit Fluconazol oder Itraconazol (2% gegen 8%). Desweiteren war die Zahl der invasiven Aspergillosen unter Posaconazol signifikant kleiner als bei den Vergleichsmedikamenten. Der Zeitraum bis zum Auftreten einer invasiven Pilzerkrankung war in der Prophylaxegruppe mit Posaconazol signifikant länger als in der mit Fluconazol oder Itraconazol (41 d gegen 25 d). Posaconazol zeigte sich auch in der Letalität den anderen Medikamenten signifikant überlegen. Nur fünf Todesfälle (2%) in der Posaconazolgruppe waren einer invasiven Pilzerkrankung geschuldet, dagegen 16 in der Vergleichsgruppe (5%).

Alle drei Studien unterstrichen die Sicherheit und Effektivität der Prophylaxe mit Posaconazol sowohl bei Chemotherapie-induzierter Neutropenie als auch nach allogener HSZT bei Erwachsenen. Dies war in dieser Arbeit die Grundlage dafür, dass die Hochrisiko-Patienten für eine invasive Pilzerkrankung, Posaconazol als Prophylaxe erhalten hatten.

In der vorliegenden Arbeit traten in den 72 Zeiträumen der Prophylaxe mit Posaconazol nur zwei Durchbruchinfektionen (2,8%) auf. Eine davon wurde in die Kategorie „probable“, die andere in die Kategorie „proven“ nach EORTC-Kriterien eingeordnet. Es trat nur ein Todesfall (1,4%) unter Posaconazolprophylaxe auf, der dem Fortschreiten der Grunderkrankung zuzurechnen war.

In einer retrospektiven Studie über 202 Prophylaxe-Episoden mit Posaconazol bei erwachsenen Patienten in Neutropenie oder nach HSZT, traten in 27 Zeiträumen (13%) eine Durchbruchinfektion auf, 41% davon „probable“, 59% „proven“ (Auberger et al. 2011). In einer der wenigen pädiatrischen Studie mit 60 Kindern unter zwölf Jahren, die Posaconazol als Prophylaxe nach allogener HSZT erhalten hatten, trat keine Durchbruchinfektion auf (Döring et al. 2012). Desweiteren erhielten drei pädiatrische Patienten eine primäre oder sekundäre Prophylaxe mit Posaconazol. Zwölf Monate später hatte keiner der Patienten eine Durchbruchinfektion oder einen Rückfall der überstandenen invasiven Pilzerkrankung entwickelt (Cesaro et al. 2011).

Damit liegt die Inzidenz einer Durchbruchinfektion dieser Arbeit unter der, die bei Studien mit Erwachsenen erhoben wurde. Dies könnte auf eine höhere Effektivität von Posaconazol bei pädiatrischen Patienten hindeuten. Allerdings müsste dies in weiterführenden Studien mit größeren Fallzahlen weiter belegt werden.

Besonders fiel in dieser Arbeit auf, dass der jeweils kurz vor Ausbruch der invasiven Pilzerkrankung gemessene Posaconazolspiegel mit 196 ng/ml bzw. 212 ng/ml deutlich unter 50% des Zielwertes von >500 ng/ml lag. Daraufhin wurden alle 58 Prophylaxezeiträume, in welchen Posaconazolspiegel bestimmt worden waren, noch einmal unter dem Gesichtspunkt betrachtet, ob ein Posaconazolspiegel in der Episode unter 250 ng/ml lag. Dies war in 20 Episoden der Fall. In zwei davon traten die genannten Durchbruchinfektionen auf. In den 38 Episoden, in denen kein Spiegel <250 ng/ml gemessen wurde trat keine Durchbruchinfektion auf. Statistisch gesehen besteht keine signifikant höhere Rate an Durchbruchinfektionen, wenn nur ein Posaconazolspiegel unter 250 ng/ml lag. Ein Trend dazu lässt sich jedoch ablesen. Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeit der regelmäßigen Posaconazolspiegel-Kontrollen. Ein Posaconazolserumspiegel im Rahmen des Zielbereichs scheint in der Prävention invasiver Pilzerkrankungen sehr wichtig zu sein. Im klinischen Alltag sollte die regelmäßige Kontrolle der Posaconazolspiegel einen festen Platz haben und besonderes Augenmerk verdienen.

Eine weiterführende Studie, die den Zusammenhang zwischen niedrigen Posaconazolspiegeln im Serum und dem Auftreten von Durchbruchinfektionen genauer untersucht, wäre zielführend und klinisch relevant.

#### **6.1.6 Effektivität von Posaconazol in der Therapie**

Die Gruppe der Patienten, die Posaconazol zur Therapie bei invasiver Pilzerkrankung erhalten hatten, bestand aus sieben Patienten. Vier (57,1%) Pilzerkrankungen waren nach EORTC-Kriterien „probable“ und drei (42,9%) „possible“. Die meisten Patienten (n = 5) erhielten Posaconazol als Kombinationstherapie (drei mit liposomalem Amphotericin B, zwei mit Caspofungin), zwei Patienten als Monotherapie. Interessanterweise wurde die Kombination mit liposomalem Amphotericin B in allen drei Fällen schnell beendet und Posaconazol als Monotherapie fortgeführt. Dabei setzte sich die Rekonvaleszenz gleich schnell und effektiv fort, so dass man in der Rückschau überlegen muss, ob nicht eine Monotherapie mit Posaconazol von Anfang an ausreichend gewesen wäre. In dieser Arbeit sprachen ausnahmslos alle Patienten auf die antimykotische Therapie mit Posaconazol (100%). Die Überlebensrate am Ende der antimykotischen Therapie lag bei 100%. In einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 15 pädiatrischen Patienten waren neun Patienten mit „proven“ und sechs Patienten mit „probable“

invasiver Pilzerkrankung eingeschlossen (Lehrnbecher et al. 2010). Neun der Patienten bekamen eine Kombinationstherapie (n = 3 mit Amphotericin B, n = 1 mit Caspofungin und n = 5 mit Amphotericin B und Caspofungin), nur sechs Patienten erhielten Posaconazol allein. Bei 60% zeigte sich ein Ansprechen auf die antimykotische Therapie. Das Gesamtüberleben drei Monate nach Therapiebeginn lag bei 73%. In einer weiteren retrospektiven Studie an zwölf pädiatrischen Patienten mit „proven“ (n = 1), „probable“ (n = 10) und „possible“ (n = 1) invasiver Pilzerkrankung erhielten alle Patienten Posaconazol als Monotherapie (Cesaro et al. 2011). Es zeigte sich bei neun Patienten nach 90 Tagen Posaconazol eine signifikante klinisch-radiologische Verbesserung. Nach einjähriger Therapie lebten noch elf (91,7%) der zwölf Patienten, wovon neun ein komplettes Ansprechen und zwei ein partielles Ansprechen auf die antimykotische Therapie mit Posaconazol aufwiesen. Ein Patient verstarb an seinem Grundleiden, aber in kompletter Remission seiner invasiven Pilzerkrankung. Damit kann man von einer Ansprechrate von 100% sprechen.

Vergleicht man die Ergebnisse aller drei Arbeiten miteinander, so fällt auf, dass das Gesamtüberleben bei Lehrnbecher und Kollegen deutlich unter dem der beiden anderen Arbeiten liegt. Das könnte daran liegen, dass diese Arbeit die meisten „proven“ invasiven Pilzerkrankungen beinhaltet, die dem höchsten Schweregrad entsprechen. Auch die niedrigere Ansprechrate in diesem Patientenkollektiv scheint darauf zurückzuführen zu sein. Darüber hinaus scheint laut der Studie von Cesaro und Kollegen (2011) sowie in dieser Arbeit belegt die Monotherapie mit Posaconazol einer antimykotischen Kombinationstherapie ebenbürtig zu sein. Damit stellt Posaconazol eine gute Möglichkeit der Behandlung invasiver Pilzerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen dar.

Es liegen derzeit nur sehr wenige Daten von pädiatrischen Patienten vor. Daher sollten weiterführende randomisierte prospektive Studien angeschlossen werden, um die Effektivität von Posaconazol bei invasiver Pilzerkrankung bei pädiatrischen Patienten weiter zu belegen.

## **6.2 Methodische Diskussion**

In die vorliegende Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 11/2007 bis 12/2012 Posaconazol als Prophylaxe vor oder als Therapie bei invasiver

Pilzerkrankung erhalten hatten. Bei der Auswertung der Daten zeigten sich einige limitierende Faktoren, die im Folgenden besprochen werden.

Da es für die Anwendung an pädiatrischen Patienten keine Dosierungsempfehlung vom Hersteller gab, erfolgte die Dosierung individuell pro Patient in Anlehnung an die Vorgaben für Erwachsene. Dadurch kam zu einer Streuung der Dosierungen, die die Vergleichbarkeit der Daten einschränken könnte.

Die Bestimmung der Serumspiegel von Posaconazol erfolgte nicht randomisiert, sondern dem klinischen Alltag angepasst. Deshalb wurden nicht bei allen eingeschlossenen Patienten Posaconazolspiegel bestimmt. In den Prophylaxezeiträumen, in welchen Spiegel abgenommen wurde, schwankt die Anzahl und Häufigkeit beträchtlich. Diese Unterschiede könnten die ermittelten Ergebnisse beeinflussen. Ebenso variierte die Häufigkeit der Einzelgaben zwischen den Patienten. Dieser Einfluss auf die Höhe der Serumspiegel ist nicht messbar und konnte deshalb nicht berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu Posaconazol und deren Einfluss auf die Höhe der Serumspiegel konnte ebenfalls nicht gemessen und einbezogen werden.

Das Patientenkollektiv ist eine relativ inhomogene Gruppe. Patienten unter Chemotherapie mit sehr unterschiedlichen Grunderkrankungen und nach erfolgter HSZT sind sowohl in der Prophylaxe, als auch in der Therapie durchmischt. In den unterschiedlichen Patientengruppen variiert die Begleitmedikation stark, weshalb Arzneimittel-Interaktionen eine Rolle spielen könnten, die z.B. die Höhe der Serumspiegel oder der Laborwerte beeinflussen und sich damit auf die Ergebnisse auswirken.

Abschließend ist noch die geringe Patientenzahl, vor allem in der Therapiegruppe zu nennen. Deshalb sollten weiterführende prospektive Studien mit größerer Fallzahl folgen, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Posaconazol in der Prophylaxe und Therapie bei Kindern und Jugendlichen weiter belegen.

## 7 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Posaconazol bei Kindern und Jugendlichen mit hohem Risiko für eine invasive Pilzerkrankung sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie genauer untersucht.

Es zeigte sich, dass Posaconazol sehr gut verträglich war. Klinische Nebenwirkungen traten unabhängig von der Dauer der Gabe weder während der Prophylaxe noch unter Therapie auf.

Auffällig war, dass Posaconazol die Leber- und Nierenfunktion nach Beginn der Gabe zwar leicht beeinflusst, eine langfristige Funktionseinschränkung aber nicht vorzuliegen scheint.

Posaconazolkonzentrationen im Serum sollten sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie regelmäßig kontrolliert werden, um sicher zu stellen, dass sich diese im Zielbereich von  $>500$  ng/ml befinden. Zu niedrige Spiegel in der Prophylaxe scheinen das Risiko für eine Durchbruchinfektion zu steigern. Um eine Erhöhung der Serumspiegel zu erreichen, sollte entweder die Dosierung erhöht werden, eine Aufteilung in mehrfache Einzelgaben oder eine Verabreichung mit fettreicher Nahrung erfolgen.

PPI, Alter und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die Höhe der Posaconazolspiegel.

Die Bestimmung des ersten Serumspiegels von Posaconazol während der Behandlung scheint einen prädiktiven Wert auf alle folgenden Spiegel zu haben, da eine geringe intraindividuelle Varianz besteht.

Posaconazol in der Prophylaxe ist durch eine hohe Sicherheit gekennzeichnet. Mit 2,8% Durchbruchinfektionen liegt die Inzidenz deutlich unter der, in der Literatur beschriebenen, bei vergleichbaren Risikogruppen. Eine Risikominimierung kann durch Posaconazolspiegel im Zielbereich erfolgen.

Bei der Therapie invasiver Pilzerkrankungen hat sich Posaconazol sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie als effektiv herausgestellt. Die Monotherapie erscheint der Kombinationstherapie dabei ebenbürtig. Dies wird mit einer Ansprechrate von 100% und einem Gesamtüberleben von 100% in dieser

Arbeit untermauert. Posaconazol kann damit als eine sehr gut wirksame Therapie bei invasiver Pilzerkrankung im Kindes- und Jugendalter betrachtet werden.

Da für pädiatrische Patienten bisher sehr wenige Daten vorliegen und die Fallzahlen in dieser Arbeit, vor allem in der Therapiegruppe, klein sind, sollten weiterführende Studien mit Kindern und Jugendlichen folgen.

Für die Etablierung von Posaconazol als Prophylaxe bei pädiatrischen Hochrisikopatienten wären dabei prospektive Untersuchungen mit randomisierten Bestimmungen von Posaconazolspiegeln, Überwachung der klinischen Parameter, festgelegten Dosierungsschemata und homogenen Patientengruppen sinnvoll.

Um die Effektivität und Verträglichkeit von Posaconazol in der Therapie invasiver Pilzerkrankungen weiter zu unterstreichen, sollten auch hier weiterführende prospektive Untersuchungen mit festgelegter Dosierung und Verabreichung sowie regelmäßiger Kontrolle der Serumspiegel erfolgen.

## 8 Literaturverzeichnis

Alffenaar J-W C, van Assen S, van der Werf T S, Jos G W Kosterink J G W, Uges D R A. 2009. Omeprazole significantly reduces Posaconazole serum trough level. [Abstract] *Clinical Infectious Diseases* 48: 839.

Andes D, Pascual A, Marchetti O. 2009. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (1): 24 - 34.

Ascioglu S, Rex J H, de Pauw B, Bennett J E, Bille J, Crokaert F, Denning D W, Donnelly J P, Edwards J E, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis J F, Patterson T F, Ritter J, Selleslag D, Shah P M, Stevens D A, Walsh T J. 2002. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical Infectious Disease*, 34 (1): 7 - 14.

Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. 2012. Invasive fungal breakthrough infections; fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with Posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67: 2268 - 2273.

Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel M, Groll A H, Lehrnbecher T. 2011. Liposomal Amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clinical Microbiology and Infection* 17: 1868 - 1874.

Braedel S, Radsak M, Einsele H, Latgé J-P, Michan A, Loeffler J, Haddad Z, Grigoleit U, H Schild, H Hebart. 2004. *Aspergillus fumigatus* antigens activate innate immune cells via toll-like receptors 2 and 4. *British Journal of Haematology* 125: 392 - 399.

Cesaro S, Milano G M, Aversa M. 2011. Retrospective survey on the off-label use of Posaconazole in pediatric hematology patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 30: 595 – 596.

Chaffin, W L, Lopez-Ribot J-L, Casanova M, Gozalbo D, Martínez J P. 1998. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 62(1): 130 - 80.

Chan Y, Goldwater P, Saxon B 2007. Successful treatment of cutaneous and subcutaneous zygomycosis in an immunosuppressed patient with aplastic anaemia. *Journal of Pediatrics and Child Health* 43 (1-12): 87 - 89.

Cornely O A, Maertens J, Winston D J, Perfect J, Ullmann A J, Walsh T J, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh Y-T, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. 2007. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England Journal of Medicine* 356: 348 - 59.

Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. 2003. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of Posaconazole in healthy adults. *British Journal of Clinical Pharmacology* 57 (2): 21.

Courtney R, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. 2004. Pharmacokinetics of Posaconazole Coadministered with Antacid in Fasting or Nonfasting Healthy Men. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 48 (3): 804 - 808.

Courtney R, Sansone A, Smith W, Marbury T, Statkevich P, Martinho M, Laughlin M, Swan S. 2005. Posaconazole pharmacokinetics, safety and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *Journal of clinical Pharmacology* 45: 185 - 192.

Denning D. 1998. Invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 26: 781 - 805.

Döring M, Müller C, Johann P-C, Erbacher A, Kimmig A, Schwarze C-P, Lang P, Handgretinger R, Müller I. 2010. Analysis of Posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BioMed Central Infectious Diseases* 2012, 12: 263.

Eiden C, Palenzuela G, Hillaire-Buys M, Margueritte G, Cociglio M, Hansel-Esteller S, Peyriere H. 2009. Posaconazole-increased Vincristine neurotoxicity in a child, a case report. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 31 (4): 292 - 95.



Einsele H and Hebart H. 2002. Cellular immunity to viral and fungal antigens after stem cell transplantation. *Current Opinion in Hematology* 9 (6): 485 - 89.

Ezzet F, Wexler D, Gurnani M, Halpern J, Menzel F, Cacciapuoti A, Loebenberg D. 2003. Pharmacodynamics of Posaconazole against *Aspergillus flavus* and *Candida albicans* fungal infections in mice [Abstract]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14 - 17. Chicago.

Füssle R. 2012. Invasive fungal infections in critically-ill patients. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 53: 523 - 537.

Gerson S L, Talbot G H, Lusk E, Hurwitz S, Strom B L, Cassileth P H. 1985. Invasive pulmonary aspergillosis in adult acute leukemia: clinical clues to its diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 3 (8): 1109 - 16.

Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, Achanfuo-Yeboah J, Iannucci R, Chowdhury S, Alton K, Patrick J E, Zbaida S. 2004. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of posaconazole (Noxafil). *Drug Metabolism and Disposition* 2004 32: 267 - 71.

Greenberg R N, Mullane K, van Burik J-A H, Raad I, Abzug M J, Anstead G, Herbrecht R, Langston A, Marr K A, Schiller G, Schuster M, Wingard J R, Gonzalez C E, Revankar S G, Corcoran G, Kryscio R J, Hare R. 2006. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (1): 126 - 133.

Groll A H, Attarbaschi A, Luer S, Phillips R, Wiesel T, Wagner H-J, Gruhn B, Lehrnbecher T. 2009. Salvage treatment with Posaconazole in pediatric patients: a case series [Abstract]. *Mycoses* 52: 383 - 432.

Groß U, Hrsg. 2009. *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 139.

Gubbins P O, Krishna G, Sansone-Parsons A, Penzak S R, Dong L, Martinho M, Anaissie E J. 2006. Pharmacokinetics and safety of oral Posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (6): 1993 - 1999.

Heinz W J, Einsele H, Helle-Beyersdorf A, Zirkel J, Grau A, Schirmer D, Lenker U, Klinker H. 2013. Posaconazole concentrations after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease* 0: 1 - 8.

Jang S H, Colangelo P M, Gobburu J V S. 2010. Exposure-response of Posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88 (1):115 - 19.

Karthaus M, Cornely O A. 2007. Therapie von Mykosen in der Hämatologie und Onkologie. In: Karthaus M, Hrsg. *Pilzinfektionen bei Krebspatienten*. Fünfte, aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

Kirkpatrick W R, Mc Atee R K, Fothergill A W, Loebenberg D, Rinaldi M G, Patterson T F. 2000. Efficacy of SCH56592 in a rabbit model of invasive aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44 (3): 780 - 782.

Kontoyiannis D P and Bodey G P. 2002. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* 21: 161 - 172.

Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. 2007. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51 (3): 812 - 818.

Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock M M, McLeod J. 2009. Pharmacokinetics and absorption of Posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (3): 958 - 966.

Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, Suarez F, Buzyn A, Viard J-P, Bougnoux M-E, Lecuit M, Jullien V, Lortholary O. 2009. Therapeutic drug monitoring of Posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53 (12): 5224 - 5229.

Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Kontny U, Luer S, Phillips R, Scholz J, Wiesel T, Wagner H J, Gruhn B, Groll A H, 2010. Posaconazole salvage treatment in pediatric patients: a mulitcenter survey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* 29 (8):1043 - 1045.

Lipke P N and Ovalle R. 1998. Cell wall architecture in yeast: new structure and new challenges. *Journal of Bacteriology* 180 (15): 3735 - 3740.

Lipp H P. 2011. Posaconazole: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Myocoses* 54: 32 - 38.

Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. 2005. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clinical Infectious Diseases* 41: 1242 - 1250.

Müller C, Kohl V, Farowski F, Cornely O A. 2008. Posaconazol: Ein weiteres Triazol-Antimykotikum der neuen Generation?. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 133: 2345 - 2348.

Notheis G, Tarani L, Constantino F, Jansson A, Rosenecker J, Friederici D, Belohradsky B H, Reinhardt D, Seger R, von Schweinitz D, Wintergerst U. 2006. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses* 49: 37 - 41.

Pannuti C, Gingrich R, Pfaller M A, Kao C, Wenzel R P. 1992. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. *Cancer* 69 (11): 2653 - 2662.

Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill J R, Bustamante B, Pappas P, Chapman S, Hare R S, Hardalo C J. 2005. Activity of Posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56: 745 - 755.

Raad I, Hachem R Y, Herbrecht R, Graybill J R, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis D P. 2006. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clinical Infectious Diseases* 42: 1398 - 1403.

Raad I, Hanna H A, Boktour M, Jiang Y, Torres H A, Afif C, Kontoyiannis D P, Hachem R Y. 2008. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: Posaconazole compared with high-dose lipid formulations of Amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia* 22: 496 - 503.

Rees J R, Pinner R W, Hajjeh R A, Brandt M E, Reingold AL. 1998. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clinical Infectious Diseases* 27:1138 – 1147.

Ruhnke M. 2007. Diagnostik von Mykosen in der Hämatologie und Onkologie. In: Karthaus M, Hrsg. Pilzinfektionen bei Krebspatienten. Fünfte, aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

Ruhnke M, Hrgs. 2007. Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag, 22.

Ruhnke M. 2008. Invasive Mykosen in der Onkologie. *Im Fokus Onkologie* 6: 45 - 50.

Sabatelli F, Patel R, Mann P A, Mendrick C A, Norris C C, Hare R, Loeberberg D, Black T A, McNicholas P M. 2006. In vitro activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (6): 2009 - 2015.

Sánchez-Ortega I, Patino B, Arnan M, Peralta T, Parody R, Gudiol C, Encuentra M, Fernández de Sevilla A, Duarte R F. 2011. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with Posaconazole vs Itraconazole in allogenic blood and marrow transplantation. *Bone marrow Transplantation* 46: 733 - 739.

Sansone-Parsons A, Krishna G, Simon J, Soni P, Kantesaria B, Herron J, Stoltz R. 2007. Effects of age, gender and race/ethnicity on the pharmacokinetics of Posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51 (2): 495 - 502.

Segal B H, Barnhart L A, Anderson V L, Walsh T J, Malech H L, Holland S M. 2005. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clinical Infectious Disease* 40: 1684 - 1688.

Shen J X, Krishna G, Hayes R N. 2007. A sensitive liquid chromatography and mass spectrometry method for the determination of Posaconazole in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 43: 228 - 236.

Smits G, Kapteyn J C, van den Ende H, Klis F M. 1999. Cell wall dynamics in yeasts. *Current opinion in Microbiology* 2: 348 - 352.

Ullmann A J, Cornely O A, Burchardt A, Hachem R, Kontoyiannis D P, Töpelt K P, Courtney R, Wexler D, Krishna G, Martinho M, Corcoran G, Raad I. 2006. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of Posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50 (2): 658 - 666.

Ullmann A J, Lipton J H, Vesole D H, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S R, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S. 2007. Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine* 356 (4): 335 - 347.

Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, de Pauw B, Meunier F. 1999. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clinical Infectious Disease* 28: 1071 - 1079.

Walsh T J, De Pauw B, Anaissie E, Martino P. 1994. Recent advances in the epidemiology, prevention and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Journal of medical and veterinary mycology*. 32 (1): 33 - 51.

Walsh T J, Patterson T, Langston A, 2003. Posaconazole for treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled blinded trial. *Blood* 11: 195A – 196A.

Walsh T J, Raad I, Patterson T F, Chandrasekar P, Donowitz G R, Graybill R, Greene R E, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal B H, Stevens D A, van Burik J-A H, White C S, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect J R. 2007. Treatment of invasive aspergillosis with Posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clinical Infectious Disease* 44: 2 - 12.

## **9 Anhang**

### **9.1 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b>	Mykologische Klassifizierung
<b>Tabelle 2:</b>	Kriterien für die Einordnung einer invasiven Pilzerkrankung in verschiedene Schweregrade
<b>Tabelle 3:</b>	Risiko für die Entwicklung einer invasiven Pilzerkrankung
<b>Tabelle 4:</b>	Überblick über die antimykotischen Wirkstoffgruppen bei invasiver Pilzerkrankung
<b>Tabelle 5:</b>	Übersicht über Wirkstoffe und -gruppen, die mit Posaconazol in Wechselwirkung treten können
<b>Tabelle 6:</b>	Patientencharakteristik der Prophylaxegruppe
<b>Tabelle 7:</b>	Patientencharakteristik der Therapiegruppe
<b>Tabelle 8:</b>	Einteilung der ersten Posaconazolserumkonzentration während der Prophylaxe
<b>Tabelle 9:</b>	Übersicht über Anzahl und Art der unerwünschten Nebenwirkungen
<b>Tabelle 10:</b>	Kreuztabelle für Chi-Quadrat-Test zur Risikoberechnung
<b>Tabelle 11:</b>	Übersicht über die Anzahl der Laborwerte ALAT, Kreatinin, Gesamtbilirubin und Albumin außerhalb ihrer Grenzbereiche

### **9.2 Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b>	Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration von Posaconazol unter verschiedenen Voraussetzungen
<b>Abbildung 2:</b>	Grunderkrankungen bzw. Art der HSZT der Patienten mit Posaconazolprophylaxe
<b>Abbildung 3:</b>	Grunderkrankungen der Patienten mit Posaconazoltherapie
<b>Abbildung 4:</b>	Dauer der Posaconazolgabe im Gruppenvergleich als Boxplot
<b>Abbildung 5:</b>	Vergleich der Dosierung von Posaconazol zwischen Prophylaxe- und Therapiegruppe als Boxplot
<b>Abbildung 6:</b>	Verteilung der Serumspiegel nach Höhe des Posaconazolgehaltes
<b>Abbildung 7:</b>	Vergleich der Serumkonzentrationen zwischen Mädchen und Jungen
<b>Abbildung 8:</b>	Vergleich der Serumkonzentrationen zwischen Prophylaxe- und Therapiegruppe

- Abbildung 9:** Verteilung der ALAT-Werte der Prophylaxepatienten an drei definierten Messzeitpunkten
- Abbildung 10:** Verteilung der Kreatinin-Werte der Prophylaxepatienten an drei definierten Messzeitpunkten
- Abbildung 11:** Verteilung der Gesamtbilirubin-Werte der Prophylaxepatienten an drei definierten Messzeitpunkten
- Abbildung 12:** Verteilung der Albumin-Werte der Prophylaxepatienten an drei definierten Messpunkten
- Abbildung 13:** Axialer Ausschnitt aus einer CT des Thorax mit pilztypischem Befund
- Abbildung 14:** Axialer Ausschnitt aus einer CT des Thorax nach erfolgreicher Therapie
- Abbildung 15:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit pilztypischem Befund
- Abbildung 16:** Axialer Ausschnitt aus einem CT der Thorax mit regredientem Befund
- Abbildung 17:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit pneumonischem Infiltrat und positivem Bronchopneumogramm
- Abbildung 18:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit regredientem pneumonischem Infiltrat
- Abbildung 19:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit großem pilztypischen Befund und milchglasartigen subpleuralen nodulären Verdichtungen
- Abbildung 20:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit zystoidem residuellen Befund
- Abbildung 21:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit Konsolidierung und positivem Bronchopneumogramm
- Abbildung 22:** Axialer Ausschnitt aus einer CT der Thorax mit streifig-narbigen Residuen
- Abbildung 23:** Ausschnitt aus einer Abdomen- MRT mit KM-aufnehmender pilztypischer Raumforderung in der Leber im T1- gewichteten Bild
- Abbildung 24:** Ausschnitt aus einem Abdomen- CT mit Progredienz der ringförmig KM-aufnehmenden pilztypischen Raumforderung der Leber
- Abbildung 25:** Ausschnitt des miterfassten Oberbauches aus einer nativen Thorax-CT. Nach Posaconazolmonotherapie ist die Läsion der Leber nicht mehr zu sehen.



**Abbildung 26:** Zeitlicher Verlauf der Candida-Antigene im Serum

**Abbildung 27:** Ausschnitt aus einer Ganzkörper-MRT mit rundlichen Herden in Lunge, Leber und Milz

**Abbildung 28:** Ausschnitt aus einer Ganzkörper-MRT mit rundlichen Herden in der Lunge

**Abbildung 29:** Nach Therapie sind auf dem Ausschnitt aus einer Ganzkörper-MRT nur noch rundliche Herde in Leber sichtbar

**Abbildung 30:** Axiale Aufnahme einer cMRT mit großem Ödem im Mesencephalon in der T2-Wichtung

**Abbildung 31:** Axiale Aufnahme einer cMRT mit ringförmiger Kontrastmittelaufnehmender Struktur im Mesencephalon in der T1-Wichtung

**Abbildung 32:** Nach Therapie in der axialen Aufnahme einer cMRT in der T1-Wichtung nur noch residueller Befund im Mesencephalon ohne sichere Kontrastmittel-Aufnahme.

### 9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena bekannt ist,
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben:  
PD Dr. med. B. Gruhn (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin)  
Frau Dipl.-Math. A. Brandstädt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation)  
Dr. med. Johannes Goßner (Radiologie, ev. Krankenhaus Göttingen-Weende)
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen zu haben,
- dass Dritte weder mittelbar noch unmittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 12.03.2014

Monika Viefeld

## **9.4 Tabellarischer Lebenslauf**

### **I. Persönliche Daten**

Monika Brigitte Viefeld, geb. Saule

geboren am 31.01.1980, in Augsburg

Familienstand: verheiratet, 3 Kinder (geb. Dezember 2003, Juli 2008, Juni 2011)

### **II. Schulausbildung**

1986 - 1990 Grundschule Täferlingen

1990 - 1999 Maria-Ward-Gymnasium Augsburg

06/1999 Abitur

### **III. Medizinstudium**

1999 - 2006 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

08/2001 Physikum

08/2002 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

08/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### **IV. Facharztausbildung**

04/2007 - 12/2009 Klinik für Innere Medizin II, Abteilung Gastroenterologie,  
Hepatologie und Infektiologie; Universitätsklinikum Jena

Seit 01/2010 Promotionsstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
und Elternzeit

Jena, den 12.03.2014

Monika Viefeld

## **9.5 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Bernd Gruhn für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung, die wertvollen Ratschläge sowie seine konstruktive Kritik bei der mehrmaligen Durchsicht des Manuskripts. Das alles hat sehr zum Entstehen dieser Dissertation beigetragen.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Frau Dipl.-Math. Antje Brandstädt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation für die geduldige Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel für die Überlassung der radiologischen Bilder.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Cousin Dr. med. Johannes Goßner, der mich bei der Auswahl und dem Bearbeiten der radiologischen Bilder beraten hat.

Mein Dank gilt auch Frau Gudrun Schwikowski und Frau Doris Kretzschmar, die mich tatkräftig auf der Suche nach den Akten unterstützt haben.

Kaum denkbar wäre die Erstellung dieser Dissertation ohne meine Familie und Freunde gewesen. Herzlichen Dank an meine Schwestern Ulrike und Christine und meine Cousine Cornelia für die vielen aufmunternden Worte und den nicht nur seelischen Beistand. Danke an Tante Elisabeth und Jutta für die Hilfe bei der richtigen Kommasetzung. Mein herzlicher Dank geht auch an Maraike, die mir mit fachlichem Wissen und dem festen Glauben an das Gelingen dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Schließlich geht mein herzlichster Dank an meinen Mann Carsten, der mich ermuntert hat das Wagnis Doktorarbeit einzugehen und mich auch in schwierigen Phasen unterstützt und aufgebaut hat. Ihm und meinen Kindern Martin, Emma und Anton sei diese Arbeit gewidmet.